

Aus dem Institut für Anästhesiologie der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Verhalten von Insulin, Somatotropin und freien
Fettsäuren bei schwertraumatisierten
Patienten unter intravenöser Zufuhr
von Kohlenhydraten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Martin Heyne
aus Konstanz

Mainz 1976

Aus dem Institut für Anästhesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

VERHALTEN VON INSULIN, SOMATOTROPIN UND FREIEN
FETTSÄUREN BEI SCHWERTRAUMATISIERTEN PATIENTEN
UNTER INTRAVENÖSER ZUFUHR VON KOHLENHYDRATEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Martin Heyne
aus Konstanz

Mainz 1976



Fachbereichsdekan : Prof. Dr. R. Wolf
Referent : Prof. Dr. M. Halmagyi
Korreferent : Prof. Dr. K.H. Bässler

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	Seite	1
1.1.	Glukosetoleranz, Insulinsekretion und Glukosespiegel im Stress	Seite	1
1.2.	Variation der Insulinwerte	Seite	4
1.3.	Faktoren, die in den Nettoeffekt der Insulinwirkung eingreifen.	Seite	5
1.4.	Der intravenöse Glukosetoleranztest und die Leistungsfähigkeit des Inselorgans	Seite	14
1.5.	Begründung für die Bevorzugung einer längerdauernden Infusion statt eines intravenösen Glukosetoleranztests	Seite	16
1.6.	steady state	Seite	17
1.7.	Stimulation der Insulinsekretion	Seite	19
1.8.	Sekretionsdynamik des endokrinen Pankreas	Seite	21
1.9.	Korrelation des Glukose- und Insulin- spiegels	Seite	22
1.10.	Wirkungen des Insulins	Seite	24

1.11.	STH: Bedeutung, Nüchtern-STH-Konzentration, STH-stimulierende Faktoren, STH-senkende Faktoren, Verhalten des STH-Spiegels bei Glukosezufuhr.	Seite 27
1.12.	Lipolyse und Glukoneogenese im Stress, Effektivität des gemessenen Insulins, FFA-Nüchternspiegel, Verhalten des FFA-Spiegels bei Kohlenhydratinfusionen	Seite 31
1.13.	Parenterale Ernährung: Definition, Ziel, Substanzen (Fette, Alkohol, Kohlendhydrate: Glukose, Xylit, Fruktose), Vorteil und Nachteil der Zuckeraustauschstoffe	Seite 38
1.14.	Verhalten von Glukose, Insulin und Fruktose bei längerdauernden Fruktoseinfusionen	Seite 51
1.15.	Fragestellung	Seite 53
2.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	Seite 55
2.1.	Patientengut	Seite 55
2.2.	Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung	Seite 60
2.3.	Untersuchungsmethoden:	
2.3.1	Insulin	Seite 61
2.3.2	Somatotropes Hormon (STH)	Seite 62
2.3.3	Freie Fettsäuren (FFA)	Seite 62
2.4.	Meßwerte und statistische Verfahren	Seite 62

2.5.	Tabellarisch angeordnete Meßwerte und Ergebnisse der Gruppe I (Misch-) und der Gruppe II (Fruktoseinfusion)	Seite 64
3.	DISKUSSION	Seite 75
3.1.	Stress und STH-Spiegel	Seite 75
3.2.	Stress und Glukoseverwertungsstörung	Seite 76
3.3.	Korrelationen	Seite 80
3.4.	Fruktose	Seite 82
3.5.	Mischinfusion mit Glukoseanteil, Fruktoseinfusion, Mischinfusion ohne Glukoseanteil	Seite 85
4.	SCHLUSSFOLGERUNG	Seite 89
5.	ZUSAMMENFASSUNG	Seite 91
6.	LITERATURVERZEICHNIS	Seite 93
7.	ABKÜRZUNGEN	Seite 117
	LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG

1.1. Glukosetoleranz, Insulinsekretion und Glukosespiegel im Stress

Nach SCHULTIS ET AL (130) versteht man unter Stress ein außergewöhnliches Ereignis, das auf eine biologische Funktionseinheittrifft. Die reaktiven Folgen auf stressorische Ereignisse werden von SELYE als allgemeines Adaptationssyndrom, von LERICHE als Postaggressionssyndrom, von HOFF als vegetative Gesamtschaltung und von CANNON als Notfallreaktion bezeichnet (130).

Verschiedene Arbeiten zeigten mit Hilfe von Glukosetoleranztests (oral oder intravenös durchgeführt), daß im Postaggressionsstoffwechsel - wobei die stressorischen Faktoren in einer Operation, einem Trauma, Schock, Immobilisation und Angst bestehen - die Glukosetoleranz vermindert ist, d.h. die Glukoseverwertung gestört ist :

Nach SCHULTIS (1) und GESER (2) zeigen ein protrahierter Abfall der Glukosekonzentration im Blut und eine starke Glukoseausscheidung im Urin nach der Glukoseinfusion die Glukoseverwertungsstörung im Stress-Stoffwechsel.

Nach GESER (2) findet sich beim Tetanus ein ähnliches Verhalten der Glukose; man bezeichnet dies als passagere oder transitorische Diabetes.

Auch nach Schädelbrüchen und Hirnerschütterungen besteht eine geringe Glukoseintoleranz (DAVIDSON/ 3).

Das Verhalten des Insulinnüchternspiegels und des Insulinspiegels nach Glukoseinfusion war dabei unterschiedlich - je nach dem Zeitpunkt der Insulinbe-

stimmung: Präoperativ, zu Beginn, während, am Ende der Operation, bis 24 Stunden postoperativ, bis 4 Tage postoperativ, bis 8 Tage postoperativ: ALLISON ET AL (4) berichteten, daß - im Gegensatz zu einer präoperativ durchgeführten Glukoseinfusion - während Operationen der Insulinnüchternspiegel und die Insulinsekretion nach einer Glukoseinfusion vermindert sind - und dies um so mehr, je größer der Eingriff war, z.B. bei Laparotomie mehr als bei einer Varizenoperation.

STREMMEL (139) zeigte, daß während intraabdominellen Operationen trotz eingeschränkter Insulinfreisetzung (was auf die insulinsekretionshemmende Wirkung der Katecholamine zurückgeführt wird) die Blutglukose erst 60 min. nach Beendigung der Operation ansteigt. Bei Durchführung des i.V.-GTT folgte dem initialen Anstieg ein prompter Abfall der Glukose als Ausdruck der peripheren Utilisation. Eine Elimination der Glukose über die Nieren bestand nicht.

Eine Störung der insulinfreisetzenden Pankreasfunktion ist somit nicht unbedingt von einer Herabsetzung der Glukosetoleranz begleitet, was auf die Wirkung des peripher noch vorhandenen Insulins (=Gewebsinsulin) zurückgeführt wird.

2-4 Stunden postoperativ ist die Insulinkonzentration höher als intraoperativ; trotzdem ist die Glukosetoleranz (mit dem i.V.-GTT bestimmt) schlechter, als intra operationem.

Das Gewebsinsulin ist zu dieser Zeit wohl erschöpft und die erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren, Cortisol und STH bewirken eine Insulinunterempfindlichkeit. Kompensatorisch setzt das Pankreas auf den hyperglykämischen Reiz hin mehr Insulin frei.

Überschießende Insulinfreisetzung 2 bis 4 Tage postoperativ wird als Folge einer vorausgegangenen ausge-

prägten Sekretionsstörung bei erhaltener Insulinsynthese gedeutet.

Bei fehlender überschießender Reaktion des Insulinspiegels - wie dies zu sehen ist nach chirurgischen Eingriffen in der Peripherie (z.B. am Knochen) -, war die vorausgegangene Sekretionsstörung wohl nicht so ausgeprägt; oder die Insulinsynthese war parallel mit der Sekretion gestört.

Dies liegt bei den Ergebnissen von KING ET AL (7) nahe:

3 bis 5 Tage nach einem Trauma ist bei kranial Schwerverletzten die Insulinnüchternkonzentration niedriger ($17 \mu\text{U/ml}$) und auch die weiteren Insulinwerte nach Glukoseinfusion ($59 \mu\text{U/ml}$) niedriger, als bei kranial Leichtverletzten ($53 \mu\text{U/ml}$ bzw. $155 \mu\text{U/ml}$).

Ähnlich sind die Ergebnisse anderer Autoren zu deuten: Nach ALLISON ET AL (4, 8) ist in der Schockphase von Verbrennungen die Insulinantwort auf eine Glukoseinfusion hin niedrig, und dies um somehr, je stärker die Verbrennung war.

Adrenalin und FFA-spiegel waren erhöht - ebenfalls in Relation zur Stärke der Verbrennung. In der späteren Phase des Krankheitsgeschehens war der Insulinspiegel höher als normal.

Nach CERCHIO ET AL (9) ist im hämorrhagischen Schock eine Hyperglykämie und anfangs ein Abfall des Insulinspiegels, später ein leichter Anstieg über den Ausgangswert festzustellen.

Nach DYKES ET AL (10) und LEBOVITZ ET AL (11) ist im kardiogenen Schock die Insulinsekretion erniedrigt.

Nach ALLISON ET AL (12) wurde eine ungenügende Insulinantwort auf injizierte Glukose während der Operation und in der akuten Phase des Herzinfarktes beobachtet.

ROSS ET AL (5) und SCHULTIS ET AL (6) fanden durch radioimmunologische Bestimmungen des Insulins prä- und postoperativ über 24 Stunden, daß eine verminderte Insulinsekretion als Ursache der postoperativen Glukoseverwertungsstörung auszuschließen ist; d.h. der Insulinspiegel ist postoperativ mindestens 24 Stunden lang erhöht.

Ebenso zeigten ALLISON ET AL (4, 8) und ROSS ET AL (5), daß nach einer Abdominaloperation Blutglukose und Insulinspiegel erhöht sind.

Ähnlich zeigen SCHULTIS ET AL (1), daß bei Operierten und Verunfallten die Nüchternglukose während der ersten 4 Tage erhöht, die Insulinsekretion während der ersten 4 Tage ebenfalls erhöht, dann erniedrigt, die Glukosetoleranz mehr als 8 Tage lang vermindert ist.

AKAMATSU ET AL (13) zeigten, daß nach chirurgischem Stress Glukose - und Insulinspiegel durch eine Glukoseinfusion (50 g wurden in 120 min. infundiert) erhöht sind. Das Insulin zeigte einen verzögerten Anstieg, erreichte keinen steady state, war prominenter im Verhältnis zum präoperativen Verlauf und kehrte verzögert zur Ausgangslage zurück. Dieser Verlauf zeigte sich am ausgeprägtesten am 1. postoperativen Tag und - wenn auch sanfter - noch am 3. postoperativen Tag.

1.2. Variation der Insulinwerte

Beim Stoffwechselgesunden variiert die Insulinbasalsekretion (=Insulinnüchternwert) sehr stark.

Nach MISBIN ET AL (14) : $\bar{x} = 17 \mu\text{U/ml}$.

Nach andern Autoren : 5-35 $\mu\text{U/ml}$ (136); 10-15 $\mu\text{U/ml}$;

10-20 $\mu\text{U/ml}$ (137); $\bar{x} = 25 \mu\text{U/ml}$ (140).

Durch JARETZ (15) sind intraindividuelle Tages-schwankungen bekannt geworden.

Auch in ihrer Abhängigkeit vom Ernährungszustand (z.B. Adipositas, Kachexie) liegt die große Streuung der Insulinwerte begründet, wie BJÖRNTOP ET AL (16) berichten.

Sie hängt weiter ab vom Alter des Patienten (ADLUNG ET AL (18)) und extrapankreatischen Erkrankungen wie der Leber (NIESCHLAG ET AL/ 19) und des Duodenums.

1.3 Faktoren, die in den Nettoeffekt der Insulinkirkung in Bezug auf die Glukosetoleranz eingreifen:

1.3.1. Die Durchblutungs-rate des Pankreas:

Wenn sie vermindert ist, führt das zu einem geringeren Sekretionsstimulus pro Zeiteinheit und auch zu einer geringeren Synthese. Z.B. ist beim hämorrhagischen Schock und beim kardiogenen Schock dieser Mechanismus an dem niedrigen Insulinspiegel mitbeteiligt.

1.3.2. Die Betazellmenge:

Wenn sie vermindert ist, ist die Insulinsekretion ebenfalls vermindert. Der hohe Proteinturnover des Pankreas (28) macht es besonders vulnerabel für Proteinmangelzustände. Als Konsequenz folgen Acinus-atrophie, - hypertrophie und normale Inselzellen im histologischen Bild; die Degranulationen der Betazellen zeigen die in Unordnung geratene Pankreasfunktion. Die geringe Insulinsekretion und abnorme Glukosetoleranz bei Kwashiorkor und Marasmus versuchte man durch die Inselzellzerstörung zu erklären. Widersprüchlich ist dazu jedoch die Tatsache, daß exogen zugeführtes Insulin die "Disappearance rate" von Glukose nicht vergrößerte.

1.3.3. Kontrainsuläre Hormone:

Adrenalin oder erhöhter Sympathikotonus

NNR-corticosteroide

ACTH

STH

Thyroxin

Glukagon

DHEA-Mangel, wie dies bei fettsüchtigen Diabetikern und ev. auch bei Patienten mit Psoriasis vulgaris der Fall ist (29).

Es kommt zu einem erhöhten Durchsatz der Glukose im Pentose-Phosphatzzyklus mit erhöhter NADPH-bildung, was eine verstärkte Reduktion disulfidischer Bindungen zur Folge hat: Es kommt zu einer Inaktivierung des Insulins. Die vergrößerte Insulinsekretion kommt somit nicht zur Wirkung. (Glukose im Pentosephosphatzzyklus --> vergrößerter Anfall von Lactat und Pyruvat --> Glukoneogenese --> Glukoseanstieg --> Insulinsekretion ist vermehrt.)

1.3.4. Metaboliten:

Freie Fettsäure (=FFA) und Ketonkörper

1.3.5. Insulinantikörper (158)

1.3.6. Insulinhemmkörper:

Synalbumin

1.3.7. Enzyme:

Sogenannte Insulinasen - wie sie in Leber, Pankreas und Niere vorkommen.

1.3.8. Leberzellenfunktionszustand:

Wenn die Funktion der Leberzellen gestört ist, kommt er zu einer verminderten Glykogensynthese und zu einer gesteigerten Glukoneogenese (137).

1.3.9. Beschleunigter peripherer Insulinabbau

1.3.10. Störungen des Substrattransportes:

z.B. Störung des Glukosetransportes durch die Membranen.

1.3.11. Störungen des Säure-Base-haushaltes:

z.B. Acidose (148)

1.3.12. Elektrolytveränderungen:

z.B. Kaliummangel, der eine verminderte Insulinsekretion, die bis zur Sekretionsstarre führen kann, zur Folge hat.

Zu den Punkten 1.3.12. und 1.3.3. ist noch Einiges zu sagen:

ad 1.3.12. Hypokaliämie und Insulinsekretion

1961 zeigten SAGLID ET AL (31), daß verminderte Kaliumkonzentration eine Glukosetoleranzstörung zur Folge hat. Nach der Verfügbarkeit des Insulinradioimmunoassays wurde die bis dahin nur hypothetische Verminderung der Insulinsekretion auf eine Hypokaliämie hin bewiesen.

1965 berichtete CONN (32) von einer solchen Insulinmindersekretion bei Hyperaldosteronismus.

1967 wurde dies bei Urämie gesehen (SPERGEL ET AL/ 33).

1969 sah ANDERSON (34) dies bei Hunger (- umgekehrt führen Kaliumzufuhr zu Hypoglykämie (35) bzw. zu vergrößerter Insulinsekretion (30)).

Dieser Einfluß, den eine verminderte Kaliumkonzentration auf die Glukosetoleranz und auf die Insulinkonzentration hat, darf bei der Erörterung der Ergebnisse, die wir bei traumatisierten Intensivpatienten gewonnen haben, nicht außer Betracht gelassen werden.

Für sie besteht zweifelsohne eine Stress-Situation, die, wie im Folgenden dargelegt wird, eine negative Kaliumbilanz mit Rückgang der Kaliumkonzentration im Blut zur Folge hat:

Stressreize, die die Großhirnrinde treffen, setzen nach KRÜCK (36) einen Mechanismus in Gang, der sich über eine Steigerung von CRF und ACTH in einer Funktionssteigerung der Zona fasciculata der NNR (sie produziert Glukocorticoide) und auch der Zona glomerulosa der NNR (sie produziert Aldosteron) auswirkt.

Beim gesunden Organismus stimulieren normale Dosen von Aldosteron in erster Linie die 17-OH-Kortikosteroide.

Bei höheren exogenen Dosen von ACTH bzw. höheren endogenen ACTH-Konzentrationen, wie sie in Stress-Situationen vorkommen, erfolgt auch eine deutlich gesteigerte Stimulation der Aldosteronsekretion. Als Beweis gilt, daß beim Menschen (37) und bei der Ratte (38) die postoperative Aldosteronsekretion ausbleibt, wenn die Hypophyse entfernt wird.

Beim Stress funktioniert nun der negative Rückkopplungsmechanismus für die ACTH-sekretion nicht mehr (39).

Unabhängig von der Höhe der Aktivität des Cortisols in der Peripherie findet sich also beim Stress eine erhebliche Steigerung der ACTH-sekretion.

Daß diese Stimulation des Hypophysen-NNR-systems maximal ist, zeigt sich daran, daß er durch weitere

intraoperative Gabe von ACTH nicht weiter aktiviert werden konnte.

Dies gilt sowohl für Cortisol (starke Glukocorticoid-, geringe Mineralocorticoidwirkung), wie auch für Aldosteron, das die stärkste Elektrolytwirkung hat: positive Natrium- und negative Kaliumbilanz mit Rückgang der Kaliumkonzentration.

Letztere kann auch durch eine forzierte Diurese provoziert werden, wie dies der Fall sein kann bei der postoperativen Zufuhr konzentrierter Zuckerlösungen zum Zwecke der parenteralen Ernährung.

Die gesteigert ACTH-ausschüttung ist auch mitbedingt durch vermehrte ADH-ausschüttung während Operation, Narkose und durch Schmerzreize (44).

ADH spielt außerdem eine stimulierende Rolle in der Antwort der NNR auf Stress (45).

Weitere Faktoren der intra- und postoperativen Aldosteronaktivitätssteigerung sind die Operationsvorbereitung mit Flüssigkeits- und Nahrungskarenz und auch die Blutverluste - sowohl durch das Trauma, wie auch durch den operativen Eingriff - soweit sie sich nicht sofort quantitativ ersetzen ließen.

Ebenfalls mitbeteiligt an der Stimulation des Renin-Angiotensinsystems (dies hat eine Aldosteronaktivitätssteigerung zur Folge) ist die im Stress vermehrte Abgabe von Katecholaminen (42, 43): Infusion von Katecholaminen am narkotisierten Hund steigert die Reninsekretion und damit die Aktivität des Angiotensin-Aldosteronsystems, auch wenn der Druck in der Nierenarterie konstant gehalten wird.

Den gleichen Effekt hatte eine Reizung sympathischer renaler Nerven (40, 41).

Wohl nicht in Betracht gezogen werden braucht die Abnahme der Kaliumkonzentration nach Halothan, Lachgas und Barbituraten, da die narkosebedingten Veränderungen der Nierenfunktion, des Elektrolythaushaltes und der Stoffwechselvorgänge im allgemeinen mit dem Ende der Narkose abgeklungen sind.

Ihre Wirkungen sind, im Vergleich zu denjenigen des Unfall- und Operationsereignisses, nahezu bedeutungslos (46).

Die gesteigerte Natriumrückresorption bei Hyperaldosteronismus bedeutet eine gewisse Expansion des Extrazellulärvolumens, was die Kaliumkonzentration ebenfalls sinken läßt (30).

Auch durch die kontrollierte Beatmung kann es bei Hyperventilation über die entstehende respiratorische Alkalose zu einer Verminderung des Kaliumspiegels kommen mit der oben erwähnten Wirkung auf den Insulinspiegel.

ad 1.3.3. Kontrainsuläre Hormone

Nach Meinung vieler Autoren spielt die vermehrte Ausschüttung von ACTH, NNR-hormonen und Katecholaminen die größte Rolle in der besonderen endokrinen Konstellation der posttraumatischen katabolen Phase (52, 53, 54, 55, 56), während dem STH nur eine untergeordnete Rolle zugebilligt wird.

ACTH und NNR-hormone sind im Stress erhöht:

Nach SCHULTIS ET AL (57) steigt der Plasmacortisolspiegel während der Operation rasch an.

Wie schon oben erwähnt funktioniert in der postoperativen Phase der negative Rückkopplungsmechanismus für die ACTH-sekretion nicht mehr (39).

Ebenso zeigte ESTEP (58), daß nach Trauma und Operation der Plasmacortisolspiegel erhöht ist.

KING ET AL (7) zeigten, daß nach Hirnverletzungen der Plasmacortisolspiegel erhöht ist und der tägliche Rhythmus der Sekretion zerstört war.

ROSS ET AL (5) und ODELL ET AL (60) zeigten, daß nach Operationen der STH-spiegel erhöht war (präoperativ: 2ng/ml, postoperativ: 16 ng/ml).

ACTH und NNR-hormone steigern die Insulinsekretion: GENUTH ET AL (22) und LOVE ET AL (23) zeigten im Tierexperiment, daß nach ACTH-applikation (-jedoch sehr hohe Dosen-) der Insulin- und FFA-spiegel stieg.

Corticoide steigern die Insulinsekretion (24, 50).

Hohe Corticoid- und STH-spiegel steigern die Insulinsekretion (50) bzw. die glukoseinduzierte Insulinsekretion.

Katecholamine sind im Stress erhöht:

Bei Stress-Situationen wurden erhöhte Katecholaminspiegel erfunden (v. EULER (42) und FRANKENHÄUSER/ 43).

Der Sympathicotonus ist nach MISBIN ET AL (14) erhöht bei Hunger und Stress und spielt eine Rolle in der Regulation der Freisetzung von Insulin, FFA und STH.

Wirkung der Katecholamine auf die Insulinsekretion: Der Hemmung der Insulinsekretion durch Katecholamine wurde von ALLISON ET AL (12) große Bedeutung beige-messen.

Dies wurde erhärtet durch die Untersuchungen von PORTE (48) sowie ROBERTSON und PORTE (150), die zeigten, daß Adrenalininfusionen beim Menschen zu einem Absinken der basalen Insulinsekretion führen (47)

und die glukoseinduzierte Insulinausschüttung hemmen (48).

Neben der insulinsekretionshemmenden Wirkung erfolgt durch Katecholamine auch eine Unterdrückung der insulinsekretionstimulierenden Wirkung von ACTH und Corticoiden, die, wie oben dargelegt, im Stress erhöht sind (22, 25, 26, 27).

Nach CAROLL ET AL (61) stimulieren beta-adrenerge Rezeptoren die Insulinfreisetzung, während alpha-adrenerge Rezeptoren sie inhibieren. Der Nettoeffekt einer angestiegenen sympathischen Aktivität (=Sympathikotonus) während Arbeit, Stress und Hypothermie ist eine alpha-Rezeptorenwirkung; d.h. die Insulinfreisetzung wird gehemmt.

Wie ALLISON (4) zeigte, hatte die Gabe von Phentolamin - ein alpha-Rezeptorenblocker - während der Operation gegeben, keinen Insulinanstieg nach Glukosegabe zur Folge.

PORTE ET AL (27) zeigte dagegen, daß es nach exogen zugeführtem Adrenalin + Phentolamin nach einer Glukoseinfusion zu einer Erhöhung des Insulinspiegels kam.

HAVEL (62) führte dazu an, daß es sehr viel schwieriger ist, die Effekte der endogenen Katecholamine zu hemmen, als die der exogen zugeführten.

Dies läßt vermuten, daß die Rolle der Katecholamine im Stress noch nicht befriedigend genug geklärt ist.

Ähnlich äußert sich GESER (140). Er stellt die Bedeutung der Katecholamine im Stress in Frage und schreibt sinngemäß: Die Wirkung der Katecholamine auf die Insulinsekretion im Stress wird überschätzt. Die Erhöhung des Katecholaminspiegels in der postoperativen Phase reicht wahrscheinlich nicht aus,

die Insulinsekretion wirksam zu hemmen.

Er belegt dies mit eigenen Untersuchungen:
Die Messung der Katecholaminausscheidung im 24-Stundenurin ergab, daß postoperativ die Elimination von Adrenalin und Noradrenalin zwar erhöht ist, jedoch in der ersten postoperativen Phase lediglich an der oberen Grenze der Norm liegt, während vom 4. bis 8. Tag nach der Operation die Werte nicht mehr signifikant über dem Ausgangsniveau liegen.

Weiterin ist auch die Quantifizierung von Stress-Situationen (z.B. Operation, Angst, Immobilisation) noch nicht eindeutig erfolgt (42, 43), sodaß Vergleiche der Parameter von Hirnoperierten, Bauchoperierten, Verbrannten, frakturierten Patienten und Intensivpatienten nicht leicht sind.

Zusammenfassend kann man also sagen:

Erniedrigte Insulinspiegel im Stress werden außer auf eine verminderte Durchblutungsrate und eine verminderte Betazellmenge des Pankreas auf eine verminderte Kaliumkonzentration im Blut und auf die endogene Katecholaminsekretion zurückgeführt, die einen "zentralen Insulinantagonismus" - also eine Hemmung der Synthese und / oder der Sekretion verursacht.

Dabei ist das Ausmaß der Suppression bei großen Operationen wie einer Laparotomie größer als bei kleinen Operationen wie Venenstripping (4).

Erhöhte Insulinspiegel im Stress werden auf einen "peripheren Insulinantagonismus" zurückgeführt. Dieser wird verursacht durch einen erhöhten Spiegel an kontrainsulären Hormonen, FFA, Insulinantikörper und Insulinhemmkörper, durch verminderte Aktivität

der Insulinasen, verschlechterten Funktionszustand der Leberzellen, beschleunigten peripheren Insulinabbau und Membranveränderungen auf zellulärer Ebene. Dabei kommt es durch die dabei entstehende Hyperglykämie zu einer verstärkten Insulinsekretion als Kompensationsmechanismus.

1.4 Der intravenöse Glukosetoleranztest und die Kriterien für die Leistungsfähigkeit des Inselorgans.

Zum eingangs erwähnten intravenösen Glukosetoleranztest (= i.V. - GTT) wäre ganz allgemein, ohne ins Einzelne gehen zu wollen, zu sagen, daß durch die kurzzeitige intravenöse Glukoseinjektion ein Anstieg der Glukosekonzentration in der Arteria pancreatoduodenalis bewirkt wird, was eine Stimulation und Insulinsekretion der Betazellen zur Folge hat (63).

Die auf den Zuckerreiz hin mobilisierte Insulinmenge ist aber nicht so genau bemessen, daß der Blutzuckerspiegel gerade wieder den Ausgangswert erreicht, sondern sie ist überschießend.

Es kommt somit zu einer posthyperglykämischen Hypoglykämie, die um so größer ist, je funktionsfähiger der Inselapparat ist.

Bei starker Unterschreibung des Ausgangswertes setzt eine - ebenfalls vom Blutzuckerspiegel ausgelöste - Gegenregulation ein; es kommt zu einer Adrenalin-ausschüttung aus den Nebennieren.

Die Folge ist, daß der Blutzuckerspiegel wieder zum Normalwert zurückkehrt.

Kriterien für die Leistungsfähigkeit des Inselorgans und damit in weiterem Sinne auch für eine normale Glukosetoleranz sind also:

Höhe des Bluzuckeranstiegs: Je niedriger, desto leistungsfähiger.

Schnelligkeit des Blutzuckerabfalls zur Norm: Je schneller, desto leistungsfähiger.

Grad der Unterschreitung des Ausgangswertes: Je tiefer, desto leistungsfähiger

Die Größe und Schnelligkeit der Insulinantwort: Bei Stoffwechselgesunden erfolgt sofortige Reaktion der Betazellen auf einen Glukosestimulus d.h. schnelle und relativ zum Glukosespiegel höhere Insulinantwort als beim Diabetiker (64).

Bei Diabetikern sieht man dagegen (63):

Verzögerter und erhöhter Blutzuckeranstieg.

Verzögerter Blutzuckerabfall.

Die hypoglykämische Nachschwankung fehlt.

Die träge Reaktion der Betazellen auf Glukosestimulus drückt sich folgendermaßen aus (64):

Die Insulinantwort ist verzögert und entweder absolut kleiner als bei Stoffwechselgesunden (=verminderte sekretorische Reserve) oder zwar absolut größer, aber relativ zum entsprechenden Glukosespiegel kleiner.

Schwankungen im Ablauf des GTT zeigen sich bei Hunger (63); der Blutzucker steigt höher und schneller und kehrt verzögert zur Norm zurück.

Ein abnormer Verlauf des GTT zeigt sich bei fieberhaften Infekten, zehrenden Erkrankungen, Schwangerschaft und evtl. bei Hypertonie.

Glukoseverwertungsstörungen bestehen nicht nur bei den verschiedenen Formen des Diabetes, sondern auch posttraumatisch (54, 56), postoperativ (54, 13), beim Tetanus (66), bei der Leberzirrhose (67, 68), bei der akuten Hepatitis (69), bei zunehmendem Alter, bei Schwangerschaft und Akromegalie (70).

Bei der akuten Hepatitis sind die Nüchternwerte von Glukose und Insulin höher als bei Normalpersonen. Während des i.V. -GTT zeigt sich ein prompter initialer Anstieg der Glukose.

Das Insulinmaximum ist höher als normal, aber relativ zur erhöhten Blutglukose zu niedrig; der Abfall ist bei Insulin und Glukose flacher d.h. verzögerter als normal.

Ebenso sind bei Leberzirrhose die Nüchternspiegel signifikant erhöht, ($\bar{x}$ von Insulin = $32,9 \mu\text{U/ml}$) gegenüber Normalpersonen ($\bar{x} = 8,7 \mu\text{U/ml}$) und auch diereaktiven Insulinspiegel sind höher als bei Normalpersonen.

1.5 Begründung für die Bevorzugung einer länger-dauernden Infusion statt eines intravenösen Glukosetoleranztests

In der parenteralen Ernährung von Intensivpatienten, die gewöhnlich über Tage bis Wochen geht, liefert eine einmalige Beladung mit Glukose, wie dies beim eingangs erwähnten Glukosetoleranztest gehandhabt wird, nicht genügend Informationen. Der GTT zeigt nur an, was aktuell an Insulin vorhanden ist und sezerniert werden kann.

In ähnlichem Sinne schreiben ZÖLLNER ET AL (154):
So wertvoll Stoßbelastungen sind, so wenig spiegeln sie die physiologischen Verhältnisse wieder.

So äußern sich auch HEUCKENKAMP ET AL (153):
Mit Hilfe einer konstanten Glukoseinfusion können die Unterschiede in der Fähigkeit des menschlichen Organismus, zugeführte Glukose zu verarbeiten, bei Gesunden und asymptomatischen Diabetikern besser charakterisiert werden.

Deswegen wurde eine längerdauernde Infusion mit dem Erreichen eines steady state (Einfuhr= Metabolisierung + Ausfuhr) untersucht, im Hinblick auf etwaige Hinweise für eine verminderte Glukosetoleranz, wobei Insulin und Glukose gemeinsam betrachtet werden.

Weiterhin wurde eine längerdauernde Infusion durchgeführt im Hinblick auf die Sekretionsdynamik und Kapazität des endokrinen Pankreas und auch im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen den gewählten Parametern Insulin, STH, FFA, Glukose, Fruktose und Xylit.

1.6 steady state

Zum steady state wäre zu sagen, daß die unterschiedlichen Zeitangaben, ab wann ein steady state bei Kohlenhydratinfusionen eintritt - nach 240 min. (71), nach 285 min. (30), nach 180 min. (70) - dadurch zu erklären sind, daß, je nach Art und Dosierung des verwendeten Zuckers, der steady state zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt eintritt.

REAVEN ET AL (155) fanden bei manifesten Diabetikern (Zufuhr: 0,36 g Glukose/ kg/h über 3hh) nach 90 min. einen steady state von Plasmaglukose und Insulin.

FELBER ET AL (123) fanden dagegen bei manifesten Diabetikern (Zufuhr: 0,5 g Glukose /Kg/h über 8hh) keinen steady state vom Glukose und Insulin.

ZÖLLNER ET AL (154) fanden bei asymptomatischen Diabetikern (Zufuhr: 0,5 und 1,0 g Glukose / kg/h über 6hh), daß im Gegensatz zu Gesunden kein steady state von Glukose und Insulin erreicht werden konnte. Die Anstiege waren verzögert und höher bei Glukose, kein steady state, verzögerter Abfall. Insulin hatte einen ähnlichen Verlauf.

Die absoluten Insulinkonzentrationen lagen etwas höher als bei Gesunden; da aber die Glukosekonzentrationen um mehr als 100 mg % höher lagen als bei Gesunden, ist der Insulinspiegel relativ zu niedrig.

HEUCKENKAMP ET AL (153) fanden bei asymptomatischen Diabetikern (Zufuhr: 1,0g Glukose /kg/h über 6hh) im Gegensatz zu Gesunden einen später beginnenden, länger dauernden, höheren Glukoseanstieg ohne steady state.

Die Insulinwerte waren sehr stark unterschiedlich, sowohl in der Höhe (0 bis 600 μ U/ml), wie auch in der Anstiegsgeschwindigkeit.

Ein steady state zeigte sich nur bei 2 gesunden Versuchspersonen.

1.7. Stimulation der Insulinsekretion

Wenn auch seit langem die Tatsache bekannt ist, daß verschiedene Substanzen z.B. Zucker, wie Glukose, Fruktose mit gewissen Einschränkungen, Xylit, verschiedene Hormone, Fettsäuren und Aminosäuren zu einer Insulinsekretion führen, ist der eigentliche Stimulus der Insulinsekretion noch nicht bekannt (71).

Hormone stimulieren die Insulinsekretion über das zyklische 3'5'-AMP von der Betazellmembran aus (71, 72, 73), denn Theophyllin, ein Hemmer der 3'5'-AMP-phosphodiesterase (--- der Spiegel des zyklischen 3'5'-AMP in der Zelle steigt also an) stimuliert die Insulinfreisetzung in vivo und in vitro.

Für die übrigen Substanzen ist die Betazellmembran frei permeabel.

Glukose stimuliert die Insulinsekretion nicht direkt, sondern erst nach Phosphorylierung durch die unspezifische Hexokinase der Betazellen. Als Beweis wird angeführt, daß durch Glukosamin und Mannoheptulose, die die Glukosephosphorylierung hemmen, die glukoseinduzierte Insulinsekretion ausbleibt (71).

Der wirksame Stimulus ist ein Abbauprodukt von Fruktose-6-phosphat (71), da 2-Desoxyglukose-6-phosphat, das die Isomerisierung von Glukose-6-phosphat zu Fruktose-6-phosphat hemmt, die glukoseinduzierte Insulinsekretion verhindert, aber keinen Einfluß auf die xylitinduzierte Insulinsekretion hat. Xylit wird ja erst über Fruktose-6-phosphat in den Embden Meyerhof-Weg (= anaerobe Glykolyse) eingeschleust.

Nach POZZA ET AL (111) bewirkt eine Fruktose-infusion beim Hund keine Insulinsekretion.

CORVILAIN ET AL (124) zeigten dies auch beim Menschen.

Nach AITKEN ET AL (74) stimulieren Fruktose-metaboliten die Insulinsekretion. Der Abbau erfolgt jedoch insulinunabhängig.

Da die Hexokinase nur eine sehr geringe Affinität zur Fruktose hat, hemmt Glukose in physiologischen Konzentrationen die Fruktosephosphorylierung : praktisch völlig (FÖRSTER / 71), sodaß keine Einschleusung der Fruktose in die Glykolyse über Fruktose-6-phosphat erfolgt und daher dieser Abbauweg keine große Bedeutung hat.

Fruktose stimuliert also nur in Abwesenheit von Glukose über ein Abbauprodukt von Fruktose-6-ph. die Insulinsekretion.

Xylit ist bei Hunden und anderen Tieren (75, 76, 77) ein sehr wirksamer Stimulus der Insulinsekretion.

Beim Menschen sind die Befunde sehr widersprüchlich:

Nach FÖRSTER (71) ergab intravenöse Infusion von 0,8 g Xylit/ kgKG keine Sekretion von Insulin. Erst die Infusion von 1,5 g Xylit/ kgKG ergab einen signifikanten Anstieg von Insulin.

Nach RUBENSTEIN ET AL (78) ergab dagegen schon die Infusion von 0,8 g Xylit/ kgKG einen geringen Anstieg von Insulin.

Bei schwerem Insulinmangel werden Xylit- und Fruktose-abbauprodukte zum Teil in den Prozeß der Glukoseneubildung einbezogen. Von diesen Einschränkungen abgesehen ist der Stoffwechsel von Xylit und Fruktose als insulinunabhängig anzusehen (79).

Alle drei Ersatzzucker (Xylit, Fruktose und Sorbit) werden zu einem großen Teil in Glukose umgewandelt. Diese Umwandlung verläuft protrahiert und unabhängig von Insulin; für den weiteren Stoffwechsel von Glukose ist jedoch Insulin notwendig (KELLER ET AL / 146).

1.8. Sekretionsdynamik des endokrinen Pankreas

Die Insulinfreisetzung erfolgt aus verschiedenen pools (= Compartments):

Nach Meinung vieler Autoren (KIPNIS / 73, PORTE ET AL/ 80, FISCHER ET AL/ 81) gibt es einen kleinen Pool (ca. 2% des Totalpools), der nur gespeichertes Insulin enthält und auf Delta-Glukose, d.h. auf Veränderungen im Glukosespiegel anspricht. Die Sekretion erfolgt rasch und unabhängig vom Stimulus und der Einwirkungszeit.

Und es gibt einen (oder mehrere) größeren Pool mit gestapeltem Insulin, der gespeichertes und inzwischen neu synthetisiertes Insulin abgibt.

Die Sekretion erfolgt abhängig vom Stimulus und abhängig von der Einwirkungsdauer.

Der größere Pool spricht nach frühestens 1 Stunde auf die absolute Glukosekonzentration im Blut an (nur Glukose stimuliert Sekretion und Synthese von Insulin (71, 80))

Hemmer der Eisweißsynthese interferieren nicht mit dem schnell verfügbaren Pool, sie interferieren aber immer - wenn auch bescheiden - mit dem größeren, späterverfügbaren Pool; d.h. wenigstens zum Teil stammt die spätere Insulingabe aus der De-novo-synthese von Insulin nach vorausgegangener Ausschüttung der mobilen Reserven (72).

1.9. Korrelation des Glukose- und Insulinspiegels

Eine Korrelation des periphervenös gemessenen Glukose- und Insulinspiegels ist aus verschiedenen Gründen bei längerdauernder Glukoseinfusion nicht festzustellen.

Allein schon von der eben beschriebenen Sekretionsdynamik der Insulinausschüttung her ist eine solche Korrelation unwahrscheinlich. Denn nicht nur die absolute Glukosekonzentration, sondern auch Delta-glukose und die Einwirkungsdauer beeinflussen die Insulinsekretion.

Die Insulinsekretion ist somit nicht linear zu erfassen.

Auch aus anderen Gründen wäre eine solche Korrelation unwahrscheinlich:

als Voraussetzung dafür müßte eine direkte Proportionalität zwischen Glukosespiegel im Antecubital-venenblut und dem entsprechenden Glukosespiegel im arteriellen Pankreasblut, das dann die Beta-zellen stimuliert, bestehen (80).

Richtig ist jedoch, daß das Lebervenenblut - die Leber ist zur Glukoseverwertung und Glukoneogenese befähigt - sich, besonders bei Glukoseverwertungsstörungen unterschiedlich stark - je nach dem Ausmaß der Störung - mit Glukose anreichert, im rechten Herzen mit dem peripheren Venenblut mischt und nach Passieren des kleinen Kreislaufes als arterialisiertes Blut dem Pankreas zugeführt wird (80).

Es besteht also eine arteriovenöse Glukosedifferenz. Man kann somit vom Glukosespiegel im Antecubital-venenblut nicht auf den Glukosespiegel im Pankreasarterienblut schließen.

Eine weitere Voraussetzung für eine solche Korrelation wäre eine direkte Proportionalität zwischen dem Insulinspiegel im Antecubital-venenblut und dem entsprechenden Insulinspiegel im Pankreasvenenblut.

Richtig ist jedoch, daß große Unterschiede bestehen zwischen der Portalveneninsulinkonzentration - sie ist groß - und der peripheren Insulinkonzentration - sie ist klein - nach einer Stimulation durch Glukose.

Mehr als 50% des vom Pankreas in die Vena-portae sezernierten Insulins werden bei einer einzigen Passage durch die Leber abgefangen (82).

Dabei ist der prozentuale Anteil des entfernten Insulins abhängig von der Höhe der Insulinkonzentration (83).

Bei Leberparenchymschädigung wird Insulin vermindert in der Leber abgefangen (69), sodaß ein höherer Insulinspiegel in der Peripherie zu messen ist.

Andererseits muß das Pankreas bei Leberparenchymschädigung mehr Insulin sezernieren (69, 84), damit dieses seinen Stoffwechselfunktionen in der Leber gerecht werden kann - zB. Einbau von Glukose in Glykogen.

Dadurch entsteht somit ein noch höherer Insulinspiegel in der Peripherie - je nach dem Ausmaß der Leberparenchymschädigung und der Kompensationsfähigkeit des Pankreas.

Bei Lebererkrankungen sind dazu noch STH und andere Insulinantagonisten vermehrt (29), sodaß Insulin trotz erhöhter Konzentration im Plasma nur eine geringe Wirkung in der Peripherie entfalten kann,

was das Pankreas wiederum kompensatorisch durch eine höhere Insulinsekretion ausgleichen muß.

Man kann somit nicht sagen, welche Menge Insulin bei der Leberpassage abgefangen wurde.

Daraus folgt, daß man vom Insulinspiegel im Antecubitalvenenblut nicht rückschließen kann auf den Insulinspiegel im Portalvenenblut.

Es besteht somit bei längerdauernden Glukoseinfusionen keine Korrelation Insulin-Glukose, wie das bei Glukoseinjektionen (z.B. i.V.-GTT) der Fall ist.

1.10. Wirkungen des Insulins

Die Wirkungen des Insulins sind nach BÜHLMANN und FROESCH(20) und STREMMEL (141):

1. Transporterleichterung von Substraten in die Zelle:

Glukosetransport in Muskel- und Fettgewebszellen. In beiden Geweben ist der Glukosetransport der limitierende Schritt des gesamten Glukosestoffwechsels.

Die Leberzellen sind für Glukose freipermeabel. Ebenso ist der Glukosetransport in die Gehirnzellen, Erythrozyten und Leukozyten insulinunabhängig.

Ihnen schadet nur eine Hypoglykämie, nicht jedoch ein Insulinmangel.

Auf den Fruktosetransport wirkt Insulin nicht ein. Der Aminosäuretransport wird erleichtert durch Insulin.

2. Induktion von Enzymen, die zur Energiespeicherung notwendig sind:

Induktion der Glukokinase (Glukose--> Glukose-6-Phosphat).

Sie hat eine sehr viel niedrigere Affinität zur Glukose als die Hexokinase des Muskel- und Fettgewebes.

Erst ab einer Glukosekonzentration von 100 mg% beginnt die Glukokinase, Glukose zu phosphorylieren.

Ihre Aktivität ist im Diabetes sehr stark erniedrigt.

Induktion der Glykogensynthetase durch Hemmung der Adenylcyclase.

Induktion der Lipoproteinlipase.

Durch sie wird ermöglicht, daß Chylomikronen als Triglyceride im Fett gespeichert werden. Im Diabetes ist die Lipoproteinlipaseaktivität stark vermindert.

3. Hemmung eines Enzyms, das zur Energiemobilisierung wichtig ist:

Hemmung der Triglyceridlipase durch Hemmung der Adenylcyclase und damit Hemmung der Bildung von 3'5'-AMP.

Glukagon, Katecholamine und ACTH [↑] steigern die Lipolyse.

Unter dem Einfluß des Insulins wird also in der Leber Glykogen gebildet; dieses Glykogen kann - da die Leber die Glukose-6-Phosphatase besitzt- bei Bedarf als Glukose abgegeben werden, was für das Gehirn wichtig ist.

Unter dem Einfluß des Insulin wird also in der Muskulatur Glykogen gebildet, das der Muskel jedoch nur selbst verbrauchen kann.

Es fehlt dort die Glukose-6-Phosphatase.

Unter dem Einfluß des Insulin wird also im Fettgewebe der Pentosephosphat-Abbauweg stark stimuliert, sodaß genügend Reduktionsäquivalente in Form von NADPH für reduktive Biosynthesen zur Verfügung stehen;

z.B. zur Liposynthese: Umwandlung von Glukose zu Fettsäuren und deren Speicherung in Form von Triglyceriden;

weiterhin zur Hydroxyllieferung und auch für die Reduktion von Ribose zu Desoxyribose.

Außerdem liefert der Pentosephosphat-Weg Ribosephosphat bzw. Desoxyribosephosphat zur Nucleinsäuresynthese (LANG / 145).

Unter dem Einfluß des Insulin wird also im Fettgewebe durch Induktion der Lipoproteidlipase die Speicherung von Chylomikronen als Triglyceride im Fett ermöglicht.

Unter dem Einfluß des Insulin wird also die Proteinsynthese stimuliert, sowohl durch die Erleichterung des Aminosäuretransportes, wie auch durch die Wirkung auf den Translationsprozess am Ribosom selbst.

Insulin ist somit ein Speicherhormon (20), ohne das anabole Vorgänge nicht denkbar sind.

STH ohne Insulin wirkt nicht anabol:

jugendliche Diabetiker wachsen ohne Insulinzufuhr trotz normalem STH-Spiegel nicht.

Die normalerweise anabolen Sexualhormone wirken

bei Insulinmangel nur auf die Knochenreifung, nicht aber auf das Knochenwachstum. Auch während des Fastens wird eine gewisse Menge Insulin weiter sezerniert, damit die katabolen Stoffwechselprozesse nicht entgleisen.

1.11. STH: Bedeutung, Nüchtern-STH-Konzentration, STH-stimulierende Faktoren, STH-senkende Faktoren, Erfahrungen über das Verhalten des STH-Spiegels bei Glukosezufuhr

STH wurde gemessen wegen seiner Bedeutung in der Blutglukosehomöostase als einer der Antagonisten von Insulin (85).

Der Nüchternwert des STH wird beeinflusst von Stress (STH ist hoch) und von der Tageszeit, da diurnale Schwankungen des STH-Spiegels bestehen (86). Es ist auch bekannt, daß der Plasma-STH-Spiegel spontan fluktuiert (87).

Diabetiker haben nach HANSEN (86) und GLICK (87) höhere STH-Nüchternspiegel als Stoffwechselgesunde (normal 0 bis 10 ng/ml, mehr gegen Null zu).

Ebenso fanden SCHATZ ET AL (68), daß bei 9 von 21 Leberzirrhosekranken die STH-Nüchternspiegel deutlich erhöht (9,4 ng/ml) gegenüber Normalpersonen (3,6 ng/ml) waren.

STH-stimulierende Faktoren (88), die in dieser Arbeit von Belang sein könnten sind:

Insulin- und nicht durch Insulin induzierte Hypoglykämie (z.B. durch Hungern oder retroperitoneale Tumoren) d.h. die Glukosekonzentration ist kleiner als 40 mg%.

Abfall des Blutzuckerspiegels um 20 bis 30 mg% über 30 Min., ohne daß eine Hypoglykämie eintreten braucht (87).

Die Hyperglykämie muß mindestens 3 Minuten bestanden haben, damit ein Abfall von Glukose zur STH-Sekretion führt.

Frühere Arbeiten berichteten, daß ein Absinken des Glukosespiegels um 10 bis 20 mg% ausreichte um einen signifikanten Anstieg von STH zu erzeugen (89).

KOH ET AL (90) schrieben dagegen, daß auch in Abwesenheit von Glukoseveränderungen - also allein schon bei Kochsalzinfusionen- ähnliche Anstiege von STH zu beobachten sind.

Bei der Alkoholhypoglykämie ist der STH-Anstieg nur gering, da der Blutzucker nur sehr langsam abfällt.

Stress durch Trauma, chirurgische Eingriffe, körperliche Belastung, wie z.B. Muskelarbeit, Immobilisierung, seelische Belastung, Angst, bakterielle Endotoxine, Pyrogene, Hemmung der Großhirnrinde durch Schlaf und durch Narkose.

Katecholamine spielen wahrscheinlich eine große Rolle bei der STH-Sekretion (HANSEN ET AL / 86).

Ähnlich äußern sich IMURA ET AL (151):

Der stressinduzierte STH-Anstieg könnte über eine Stimulation der Alpha-Rezeptoren durch Katecholamine erklärbar sein.

Nach GLICK (95) ist dies unwahrscheinlich, da bei Normalpersonen Adrenalin keine Erhöhung des Plasma-STH-Spiegels bewirkt.

Wahrscheinlich ist ein STH-Anstieg trotz Hyperglykämie auf eine gestörte Glukoseutilisation zurückzuführen, was für die Zelle ein Glukosemangel bedeutet.

Die Glukoseverwertungsstörung im Hirn kann durch einen Anstieg der FFA oder durch Insulinmangel bedingt sein (STEMMEL / 139).

Diese Annahme wird dadurch gestützt, daß nach GOTTSTEIN (152) auch der Hirnstoffwechsel durch die Insulinwirkung beeinflußt wird.

Daß unsere Patientengruppe durch Trauma, Operation, Immobilisation, pflegerische Maßnahmen, wie Beatmen, Absaugen, Kanülenwechsel, arterielle und venöse Punktionen (91) etc. sich in einer Stress-Situation befinden, steht außer Zweifel.

Da die Patienten vor Versuchsbeginn 12 Stunden fasteten und während der Versuchszeit die pflegerischen Maßnahmen natürlich so wie auch sonst ausgeführt wurden, müssen diese Stressfaktoren bei der Interpretation der STH-Werte mit in Betracht gezogen werden.

Lebererkrankungen: auch hier ist der STH-Spiegel erhöht (29); ebenso bei Schwangerschaft und Akromegalie (68).

Entgegen früheren Mitteilungen haben Veränderungen der FFA-Konzentration keinen Einfluß auf die STH-Sekretion:

Anstieg der FFA-Konzentration hat keine Suppression des STH-Anstiegs bei körperlicher Arbeit zur Folge (88). FFA-Mangel hat keinen STH-Anstieg zur Folge (86).

STH-senkende Faktoren sind:

Infusion von Glukose
Medikamente, wie Barbiturate, Phenothiazine,
Phentolamin, Corticoidtherapie (5 mg Dexametha-
son, 1 Tag vor dem Versuch gegeben, kann verur-
sachen, daß bei Hypoglykämie kein Anstieg von
STH erfolgt.

Folgende Erfahrungen sind über das Verhalten des
STH-Spiegels bei Glukosezufuhr mitgeteilt worden:

Bei Männern wird durch Glukoseinfusionen der STH-
Nüchternspiegel gesenkt, sofern er vorher hoch
genug war, um dies zu demonstrieren (92).

Bei Frauen bestanden während der hyperglykämischen
Phase hohe und frequente STH-Spitzen (=peaks) (93).

Bei Frauen zeigten sich peaks von STH ohne Be-
ziehung zu Blutglukoseveränderungen (94).

Dies wurde auch früher schon gezeigt während
Ruhe und während Arbeit (94).

Bei Diabetikern wird durch Glukosezufuhr der
Nüchtern-STH-Spiegel nicht supprimiert (94).

Der STH-Anstieg, der durch Operationsstress (95),
Pyrogene (96) und Schlaf (97) hervorgerufen wurde,
wird durch intravenöse Glukoseinfusionen nicht
unterdrückt.

Nur der STH-Anstieg der durch körperliche Be-
lastung hervorgerufen wurde, wird durch Glukose-
infusionen supprimiert.

Bei 1/3 der Leberzirrhotiker kam es durch Glukose-
infusion zu einem paradoxen Anstieg des STH-Spiegels.
Es konnte keine Beziehung zwischen diesem Anstieg
des STH-Spiegels und den übrigen untersuchten

Parametern nachgewiesen werden.

Es ergab sich keine Korrelation zwischen Insulin und STH.

Diese mangelnde Korrelation spricht dafür, daß das STH für die Glukosetoleranzstörung bei Leberzirrhose eine nur untergeordnete Rolle spielt (68).

GESER (140) schreibt: unter physiologischen Bedingungen hemmen Glukose und Fruktose die STH-Sekretion.

Während der Operation stieg der STH-Spiegel unter den Kohlenhydratinfusionen (Glukose und Fruktose) signifikant an.

Ob die vermehrte Freisetzung des anabol wirksamen STH durch Fruktose die katabole Stoffwechselsituation im Stress positiv beeinflussen kann, ist aufgrund dieser Untersuchung nicht zu entscheiden.

Somit waren das Verhalten von STH bei Intensivpatienten während Kohlenhydratinfusionen, seine Verknüpfung bzw. seine Korrelation mit anderen Parametern und damit letztlich seine Bedeutung im Stoffwechsel der Kohlenhydrate von Interesse.

1.12. Lipolyse und Glukoneogenese im Stress, Effektivität des gemessenen Insulins, FFA-Nüchternspiegel, Erfahrungen über das Verhalten des FFA-Spiegels bei Kohlenhydratinfusionen

Lipolyse und Glukoneogenese im Stress:

Bei Stress-Situationen wurden erhöhte Katecholaminspiegel gefunden (EULER/ 42 und FRANKENHÄUSER/ 43).

Die hauptverantwortlichen Hormone für eine gesteigerte Lipolyse sind nach GORDON ET AL (105) und RIZACK (106) Adrenalin und Noradrenalin.

Im Stress besteht eine gesteigerte Lipolyse (104).

Nach der Injektion von Katecholaminen steigt der FFA-, nicht aber der STH-Spiegel (RUBENSTEIN / 78).

Andere betonen die Lipolytische Aktion des ACTH (HOLLENBERG ET AL / 107) und (STEINBERG / 108).

Das streng korrelierte Verhalten von FFA und Plasmacorticosteroiden bei Stress-Situationen wie z.B. unter der Geburt, unterstützen diese Annahme, da ACTH für den Corticoidanstieg verantwortlich ist (NIESCHLAG ET AL / 109).

Von anderer Seite wird mitgeteilt, daß STH die Lipolyse erleichtere (LEHNERT ET AL/ 110).

BÜHLMANN und FROESCH schreiben (20):

die lipolytischen Hormone sind Glukagon, Katecholamine und ACTH. Das durch sie aktivierte bzw. gebildete zyklische 3'5'-AMP, das aus ATP entsteht, ist für die Zunahme der Lipolyse verantwortlich (130). Dieses Mehr an unveresterten Fettsäuren entsteht somit durch eine Verschiebung des Gleichgewichts Lipolyse-Reveresterung (130).

Überraschenderweise waren bei SCHULTIS (104) die FFA prä- und postoperativ gleich hoch. Die Differenzen lagen - wenn überhaupt - im Bereich der methodischen Streuung.

Wenn man sich aber vor Augen hält, daß die mittlere Halbwertszeit für unveresterte Fettsäuren physiologisch bei etwa 3 Minuten liegt und die gesteigerte Lipolyse von einem gesteigerten turnover begleitet wird, erscheint es erklärt, daß unter keinen Bedingungen Veränderungen im FFA-Spiegel gefunden wurden.

Dagegen besteht nach BÄSSLER (99) im Stress, Hunger und Insulinmangel eine gesteigerte Lipolyse mit dem Ergebnis eines erhöhten FFA-Spiegels.

Es kommt zu verstärktem FFA-Einstrom in die Leber, mit gesteigerter FFA-Oxidation, die jedoch limitiert ist, zu Wiederveresterung einer gewissen Menge von FFA zu Triglyceriden, zu gesteigerter Glykogenolyse, wobei die Glykogenreserven der Leber aber bald erschöpft sind und zu gesteigerter Glukoneogenese und zur Ketogenese führen, d.h. zur Umwandlung eines Großteils der FFA zu Ketosäuren, und zwar um so mehr, je unkontrollierter die Lipolyse abläuft.

Glukagon stimuliert sowohl Glykogenolyse wie auch Glukoneogenese in der Leber.

Cortisol stimuliert nur die Glukoneogenese und die Katecholamine stimulieren nur die Glykogenolyse.

Ähnlich sind nach KREMER ET AL (69) und BÄSSLER (99) in der Stress-Situation der posttraumatischen katabolen Phase FFA und Ketonkörperspiegel erhöht, was eine Störung der Glukoseverwertung zur Folge hat mit Hyperglykämie und verringerter Glukosetoleranz bei erhöhtem Insulinspiegel. In diesem Zustand findet keine Unterdrückung der Lipolyse durch Glukoseinfusionen statt: die FFA fallen also nicht, Insulin steigt nicht.

In ähnlichem Sinne findet im Hungerzustand trotz Kohlenhydratzufuhr einige Zeit lang keine Unterdrückung der Glukoneogenese statt:

Versuchsreihen an fastenden Ratten haben gezeigt, daß es nach Fütterung 2 Stunden dauert, bis die Leber aus den applizierten Kohlenhydraten

Glykogen speichern kann (STEINER / 143).

Perfusionsversuche am menschlichen Unterarmgewebe haben gezeigt, daß erst 60 bis 90 Minuten nach Insulingabe die Freisetzung von Aminosäuren verhindert wurde (PROZEFSKY /144).

Erhöhte Konzentrationen an FFA und Ketonensäuren und gesteigerte Glukoneogenese haben also zur Folge, daß die Leber nicht in der Lage ist Glukose umzusetzen, und daß gleichzeitig eine periphere Insulinresistenz bzw. eine periphere Glukoseverwertungsstörung besteht (FÖRSTER/ 133).

Durch die im Stress erhöhten Spiegel an FFA und Ketonkörpern und die gesteigerte Glukoneogenese besteht also ein ansich sinnvoller Mechanismus:

hohe FFA- und Ketonkörperkonzentrationen -->
Hemmung der peripheren Glukoseverwertung -->
Einsparung an Glukose, sodaß lebensbedrohliche Hypoglykämie vermieden werden.

Ebenso die Glukoneogenese --> Bereitstellung von Glukose aus Aminosäuren (zu 80%), aus Glycerin, das aus den Triglyceriden stammt und auch aus Lactat.

Im Stress steigert sich dieser Mechanismus nun zu einer solchen Eigengesetzlichkeit, daß die Zufuhr von Glukose keine Umkehr zu normalen Stoffwechselabläufen bzw. anabolen Vorgängen mehr erreichen kann.

Das Verhalten der FFA ist somit ein wichtiger Parameter in der Beurteilung des Stoffwechselgeschehens von Stress-Situationen.

Die Effektivität des gemessenen Insulins

Weiterhin gibt der FFA-Spiegel einen Hinweis auf die Effektivität des gemessenen Insulins:

Nach HASLBECK (138) und LISCH (98) ist der Abfall der FFA bei Insulinanstieg ein Beweis für die biologische Wirksamkeit des zirkulierenden Insulins; d.h. Insulin hemmt die Lipolyse bzw. wirkt lipogenetisch.

Dies zeigt sich sehr schön bei Glukoseinfusionen: der FFA-Spiegel, der während der körperlichen Arbeit ansteigt, wird durch Glukoseinfusion bei Stoffwechselgesunden durch den reaktiv hohen Insulinspiegel supprimiert.

Bei Diabetikern, die keinen hohen Insulinspiegel hatten, stieg der FFA-Spiegel bei Arbeit nach einer Glukoseinfusion.

Der FFA-Nüchternspiegel wurde also nicht supprimiert durch die Glukoseinfusion (HANSEN ET AL/ 86).

In der Stress-Situation der posttraumatischen katabolen Phase besteht nach BÄSSLER (99) eine verringerte Glukosetoleranz. Durch eine Glukoseinfusion fallen die FFA nicht trotz erhöhtem Insulinspiegel.

Wenn bei Glukosegabe die FFA nicht fallen, ist das die Folge einer verminderten Insulinaktivität (8).

Bei Infusionen von Zuckeraustauschstoffen wie Xylit und Fruktose kommt es auch zu einem Abfall der FFA, ohne das jedoch die Insulin- bzw. Glukosekonzentration ansteigt (FÖRSTER ET AL/ 137).

Über welchen Mechanismus dieser Abfall der FFA wirkt, ist noch unklar.

Der Abfall der FFA-Konzentration und des anorganischen Phosphats (LANG/ 145) bei Xylit-infusionen wird jedoch als Beweis für die Metabolisierung des Xylit angesehen (RUBENSTEIN / 78) .

Nach HAMMERL ET AL (103) fällt nach Zufuhr von Xylit der FFA-Spiegel um durchschnittlich 52% (FFA-Leerwert = 577 mEq/l) .

Dies wird bewirkt durch die verminderte Freisetzung von FFA aus dem Fettgewebe und durch das vermehrte Angebot von Alpha-Glycerophosphat, wodurch die Verwertung der FFA begünstigt wird.

Nach DITTRICH ET AL (102) fällt nach Zufuhr von Fruktose der Spiegel der FFA in gleichem Maße ab wie nach Zufuhr von Glukose.

Ebenso äußern sich GLICK ET AL (87) .

FFA-Nüchternspiegel

Der durchschnittliche Nüchternwert der FFA bei Stoffwechselgesunden wird von BAUMANN ET AL (100) mit 390 mEq/l angegeben, von HANSEN ET AL (86) mit 500 mEq/l.

Nach MOORHOUSE ET AL (10) war der FFA-Nüchternwert bei stoffwechselgesunden Frauen höher als bei stoffwechselgesunden Männern.

Nach KREMER ET AL (69) lagen die Nüchternwerte der FFA bei Glukosetolernazstörungen sehr viel höher als normal.

Bei Diabetikern wurde der FFA-Nüchternwert von HANSEN ET AL (86) mit 900 mEq/l angegeben.

Der FFA-Nüchternwert war bei diabetischen Frauen erhöht, entsprechend dem erhöhten Glukosespiegel.

Der FFA-Nüchternwert war bei diabetischen Männern gleich dem bei Stoffwechselgesunden, ohne Rücksicht auf den Glukosespiegel.

Erfahrungen über das Verhalten des FFA-Spiegels bei Kohlenhydratinfusionen

Der Abfall von FFA nach Glukoseinjektionen war bei stoffwechselgesunden Frauen stärker als bei stoffwechselgesunden Männern (MOORHOUSE ET AL/ 101).

Der Abfall von FFA nach Glukoseinjektionen war - unabhängig vom Glukosespiegel- bei diabetischen und Stoffwechselgesunden Frauen gleich.

Der Abfall von FFA nach Glukoseinjektion war bei diabetischen Männern um so geringer, je höher der Nüchternglukosespiegel war.

Nach KREMER ET AL (69) findet der Abfall von FFA nach Glukoseinjektion bei Glukosetoleranzstörungen auf einem höhern Niveau als normal statt.

Nach SCRIBA ET AL (65) erfolgt bei diabetischen Patienten nach Glukoseinjektion ein kontinuierlicher Abfall der FFA, der über längere Zeit (80 Min.), als bei Stoffwechselgesunden erfolgt. Bei diesen steigt der FFA-Spiegel schon nach 40 Minuten wieder an.

1.13. Parenterale Ernährung: Definition, Ziel, Substanzen (Fette, Alkohol, Kohlenhydrate: Glukose, Xylit, Fruktose), Vorteil und Nachteil der Zuckeraustauschstoffe

Die parenterale Ernährung von Intensivpatienten ist dann notwendig, wenn sie - nach der Definition von HEGEMANN (wie BÄSSLER schreibt (99)) - auf normalem Weg keine Nahrung aufnehmen können (wegen Bewußtlosigkeit oder Relaxierung, wie sie für die kontrollierte Beatmung notwendig ist) bzw. keine Nahrung aufnehmen dürfen (wegen der Gefahr der Aspiration von regurgitierten Mageninhalt oder Störung der Magenperistaltik (112, 113, 114)).

Nach BÄSSLER (99) ist das Ziel der parenteralen Ernährung die Erhaltung des Eiweißbestandes, die jedoch mit Aminosäureninfusionen allein nicht erreicht werden kann.

Fette hätten den Vorteil der Zufuhr kalorisch hochwertiger Nahrung bei niedrigem osmotischem Druck der Lösungen d.h. bei geringer Flüssigkeitszufuhr (137). Sie gestatten auch die Zufuhr essentieller Fettsäuren, um eine ungestörte Gewebereparation und -regeneration zu gewährleisten (131).

Und man hat bei ihnen ~~keinen~~ Verlust über Niere und Magendarmkanal zu befürchten.

Da die emulgierten Testtpartikel keiner als 1μ sind, ist damit keine Emboliegefahr verbunden (122).

ZUMTOBEL (131), ECKART (132) und HARTMANN (134) befürworten den Einsatz von Fettemulsionen, falls keine Kontraindikationen bestehen.

Der größte Nachteil der Fette ist jedoch ihre

Speicherung im RHS;
dies führt zu einer Beeinträchtigung der
Resistenzlage.

Weiterhin besteht eine unzureichende Utilisa-
tion parenteral verabreichter Fettemulsionen
(137, 130) und es ist keine positive N-bilanz
zu erreichen. -Wenigstens nicht bei dem
chirurgischen und traumatisierten Krankengut.

Bei einer Kalorienzufuhr von 2000 Cal/die sollten
nur 400 Cal/die in Form von Fetten infundiert
werden und davon werden höchstens 120 Cal akut
metabolisiert (130).

Außerdem ist der oxidative Fettabbau sowieso
schon maximal stimuliert.

Fette sind somit nach HALMAGYI (129), SCHULTIS
(130) und ECKART ET AL (115) nur sehr begrenzt
einsetzbar bzw. kann man auf ihren Einsatz ver-
zichten, wie FÖRSTER ET AL (133) schreiben.

Die Alkoholkalorien werden im Energiehaushalt
vollwertig ausgenützt und ergeben unter anderem
einen ausgeprägten stickstoffsparenden Effekt (161).
Mit Äthanol sind aber nicht mehr als 500 bis
700 Cal/die applizierbar (130).

Kohlenhydrate spielen also eine ganz wesentliche
Rolle im Erreichen des oben erwähnten Ziels der
parenteralen Ernährung.

Mit ihrer Hilfe wird der Glukosebedarf des Gehirns
gedeckt, das normalerweise nur einen Brennstoff
nämlich Glukose, verwerten kann (99);
es benötigt einen leistungsunabhängigen konstanten
Bedarf von 25% des Grundumsatzes, das sind rund
120 g Glukose /die (99).

Einschränkend muß dazu gesagt werden, daß das Gehirn nach längerem Fasten lernt, auch Ketone zu oxidieren;

Glukose bleibt allerdings für die Normalerhaltung der Hirnfunktion unerlässlich (20).

Des weiteren benötigen Erythrozyten, das Knochenmark, das periphere Nervengewebe und das Nierenmark Glukose zur Aufrechterhaltung ihrer Funktion.

Sie verbrauchen zusammen weitere 30 bis 40 g Glukose /die, bauen sie aber anaerob zu Lactat ab, das im Corizyklus in der Leber und der Niere wieder zu Glukose resynthetisiert wird (147).

Ebenfalls benötigen Fibroblasten und Phagozyten als Bestandteile des Granulationsgewebes bei der Wundheilung Glukose als Energiesubstrat.

Bei Unfallpatienten und bei Patienten post operationem kann der Tagesbedarf dieser Zellen bis auf 180 g Glukose ansteigen (149).

CAHILL (149) schließt daraus, daß es sich bei dem ausgeprägten Eiweißabbau körperverletzter Patienten um eine Bereitstellung ausreichender Mengen an Glukose für das Granulationsgewebe handelt.

Weiter wird mit Hilfe der Kohlenhydrate genügend Energie für die Eiweißsynthese in den dafür befähigten Geweben bereitgestellt.

Ebenfalls ist der Energiestoffwechsel der Thrombozyten auf einen intakten Glukosestoffwechsel angewiesen. Dessen Störungen spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der posttraumatischen Fettermbolie oder der disseminierten intravasalen Gerinnung.

Ohne Gabe von Kohlenhydraten würde durch die Lipolyse und Glukoneogenese zwar genügend Glukose für die Versorgung des Gehirn bereitgestellt, eine Bereitstellung von Energie für die Eiweißsynthese würde aber damit nicht erreicht (99).
- Im Gegenteil! Ein Verlust von körpereigenem Funktionseiweiß wäre die Folge.

Und zwar werden während der ersten Tage einer Eiweißkatabolie die wertvollen Eiweiße aus Epithelien, der Leber und anderer Organe, bevorzugt der Niere und der Mucosa des Darmes zu Verlust gehen, wie SCHULTIS (130) schreibt.

Die Entwicklung ist so, daß bei Abfall des Glukosespiegels Katecholamine ausgeschüttet werden, die den Anstoß für die gesteigerte Lipolyse geben.

Die daraus entstehenden Fettsäuren sind das Energiesubstrat für die Leber, die aus Lactat, Glycerin und glucoplastischen Aminosäuren Glukose produziert.

Durch fallende Glukosespiegel werden Glucocorticoide ausgeschüttet, wodurch die Induktion der erforderlichen Enzyme zum Abbau von körpereigenem Eiweiß in Aminosäuren erfolgt (99, 130).

Zur Produktion von 57 g Glukose werden 100 g Eiweiß benötigt.

Bei Kohlenhydrat freier Ernährung würde man also etwa 200 g Protein benötigen um den Glukosebedarf für das Gehirn zu decken.

Dazu kommt noch der normale Proteinbedarf zum Ersatz von Körpereiwweiß in Höhe von ca. 70 g Protein.

Weiterhin verbraucht die gesteigerte Harnstoffsynthese, mit der die Abräumung der bei der Gluko-

neogenese anfallenden Aminogruppen erfolgt, ihrerseits wieder Energie (130).

Ohne Kohlenhydrate ist es also nicht möglich, das Ziel der parenteralen Ernährung zu erreichen.

Man verwendet - ebenfalls nach BÄSSLER (99) - am besten eine Kombination von Zuckern, die, unabhängig voneinander, auf verschiedenen Wegen in den Stoffwechsel eingeschleust werden und über weite Strecken unabhängig voneinander umgesetzt werden um dem vergrößerten Kalorienbedarf des Kranken Rechnung tragen zu können.

Ein Gesunder benötigt in Ruhe ca. 30 Cal/kgKG/ die.

Bei Traumen, Tetanus und Verbrennungen oder auch postoperativ werden bis zu 5000 Cal/ Tag benötigt (112, 116, 117, 118, 119).

Glukose hat - ausgenommen bei den Leberzellen - einen insulinabhängigen Zellmembrantransport. Über die Hexokinase- bzw. die Glukokinasereaktion wird sie phosphoryliert und über die Glykolyse, deren limitierendes Enzym die Phosphofruktokinase ist, abgebaut (141).

Exogen zugeführte Glukose wird vorwiegend in den peripheren Geweben umgesetzt.

Die Leber nimmt weniger als 20 bis 30% der verabreichten Glukose auf. Dieser Anteil geht bei Stress-Situationen weiter zurück mit der Folge einer hepatischen Glukoseverwertungsstörung.

Die Glukoneogenese ist dazu noch gesteigert.

Der Energiebedarf der Leber, der etwa 25% des Grundumsatzes beträgt, muß aus dem Umsatz von FFA und Aminosäuren gedeckt werden (137).

Glukose allein als Energiespender zu verwenden, ist bei Glukoseverwertungsstörungen nicht angebracht, da dies zu Hyperglykämie führt, was eine gesteigerte Osmolarität mit Störungen des Elektrolythaushaltes zur Folge hat.

Weiter kommt es zu großen Ausscheidungsverlusten im Harn mit osmotischer Diurese, die gleichfalls Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes zur Folge hat.

Die Extremfolge einer Glukoseinfusion wäre das hyperosmolare nichtketotische hyperglykämische Koma (99, 120, 121).

Bei Gesunden führt die Infusion von Glukose (0,75 g/ kg/h über 6 Stunden) zwar nur zu einer minimalen Ausscheidung der zugeführten Glukosemenge, postoperativ jedoch beträgt der Verlust 1 bis 26% der zugeführten Menge.

Es ist also nicht vorhersehbar, welcher kalorische Nutzen mit Glukoseinfusionen in der postoperativen Phase zu erzielen ist, was zu Bilanzierungsschwierigkeiten führt (130).

Weiterhin ist Glukose bei Glukoseverwertungsstörungen gar nicht mehr in der Lage, seine sonst übliche Aufgabe zu erfüllen:

sie unterdrückt nicht mehr die Lipolyse und die Glukoneogenese aus Aminosäuren.

Nach FÖRSTER (71) empfiehlt es sich aber doch, etwas Glukose zu geben, da Glukose die einzige Substanz ist, die die Insulinsekretion und -biosynthese stimuliert.

Diese Mobilisation von Insulin ist erwünscht, da dadurch alle anabolen Vorgänge begünstigt werden (146).

Interessant ist, daß manche Autoren die Meinung vertreten, daß bei nicht insulinpflichtigen Diabetikern die höheren Plasmaglukosespiegel eine Voraussetzung sein könnten, die Glukoseaufnahme in die Betazellen des Pankreas zu verbessern und dadurch eine stärkere Insulinproduktion und -abgabe zu induzieren (136).

Dafür spricht auch, daß BRUNZELL ET AL (136) bei Patienten mit leichtem Diabetes durch mehrtägige glukose-reiche Ernährung eine Verbesserung der Glukosetoleranz und eine Erniedrigung des Nüchtern-insulinspiegels fanden.

Die gleichzeitige exogene Gabe von Insulin und Glukose wird von vielen Autoren abgelehnt, wegen der möglichen Antikörperbildung, der Furcht vor insulinbedingten, folgenschweren Hypolykämien, die besonders bei bewußtlosen Patienten nur durch ständige Blutzuckerkontrollen zu erkennen sind. Dieses Vorgehen dürfte wohl den klinischen Routinebetrieb überfordern (FÖRSTER ET AL/ 137).

STREMMEL (141) schreibt: die Gabe von Insulin im Stress ist inkonsequent, da die Insulinkonzentration dabei meist erhöht ist.

Wie BÄSSLER (99) schreibt, hat WESEMANN bei neurochirurgischen Patienten beobachtet, daß Insulin selbst in extrem hohen Dosen unwirksam ist, wenn Blutzuckerspiegel über 400 mg% vorliegen.

Ein Erzwingen der peripheren Glukoseverwertung durch hohe Insulingaben ist also oft nicht möglich, da in derartigen Zuständen häufig kein Ansprechen auf Insulin erfolgt.

Xylit wird vorwiegend in der Leber (zu 90% nach GESER / 2, zu 85% nach LANG / 145) und in der Niere verwertet (79).

Geringe Mengen werden in Herz, Erythrozyten, Fettgewebe, Pankreasinzelnzellen, Neben-Nieren und Gehirn umgesetzt (LANG/ 145).

Durch Dehydrierung und Phosphorylierung erfolgt die Umsetzung zu Xylulose-5-Phosphat, dem Bindeglied zwischen Glukuronsäure-Xylulose-Zyklus und Pentosephosphatzyklus, sodaß die weitere Umsetzung im Glukose-6-Phosphat-Shunt vor sich geht und über Fruktose-6-Phosphat und Glycerinaldehyd-3-Phosphat die Einschleusung in die Glykolyse erfolgt (KELLER ET AL / 146).

Somit ist das limitierende Enzym des Pentose-Phosphatzyklus, die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, umgangen.

Dieses Schlüsselenzym ist bei Inanition, Diabetes mellitus und posttraumatischem Schock vermindert, mit der Folge, daß die Bildung von Nucleinsäuren und damit auch von Eiweiß eingeschränkt und so die Zellteilung und die immunbiologischen Reaktionen gestört sind.

Xylit hat somit in der posttraumatischen Phase eine mehr als doppelt so große N-sparende Wirkung wie Glukose (LANG / 145).

Der geschwindigkeitsbestimmende Faktor für den Xylitumsatz ist die Aktivität der Xylitdehydrierung. Von den Enzymen, die Xylit dehydrieren können (zwei mitochondriale spezifische Xylitdehydrogenasen und eine cytoplasmatisch lokalisierte unspezifische Polyoldehydrogenase) ist für die parenterale Ernährung nur die letztere wichtig, denn der Stoffwechsel von exogen zugeführtem Xylit spielt sich

ausschließlich im Plasma ab und nur die unspezifische Polyoldehydrogenase wird adaptativ nach Vorbehandlung mit Xylit vermehrt (145).

Xylit wird weitgehend insulinunabhängig metabolisiert (KELLER ET AL / 146) und es verbessert eine verschlechterte Glukosetoleranz:

die FFA sinken ab, ebenso die Ketonkörper; -daraus folgt eine Verbesserung der peripheren Glukoseverwertung und die Glukoneogenese aus Aminosäuren wird gedrosselt (BÄSSLER / 99, LANG/ 145).

Ähnliches gilt für Fruktose.

Da Xylit im Gegensatz zu Glukose und Fruktose keine tubuläre Rückresorption hat, sind gewisse renale Verluste unvermeidbar.

Bei alleiniger Versorgung des Energiebedarfs mit Xylit würde dessen Blutspiegel zu hoch ansteigen und die Ausscheidung von nichtverwerteten Kalorien in Form von Xylit würde ebenfalls ansteigen.

Eine niedrige Infusionsgeschwindigkeit mit entsprechend niedriger renaler Ausscheidung und trotzdem hohem Kohlenhydrat- bzw. Energieangebot ist somit nur mit Mischinfusion zu erreichen.

Die Aufnahme von Fruktose in die Leberzelle geschieht - wie auch bei Glukose - insulinunabhängig.

Die Leber ist das mit Abstand wichtigste Organ für den Umsatz von Fruktose (137) - im Gegensatz zu Glukose, die hauptsächlich peripher umgesetzt wird -, da die Aktivität der Fruktokinase in der Leber viermal so groß ist wie der Glukokinase und Hexokinase (142) und weil die Fruktokinase nicht in den extrahepatischen Geweben vorkommt (137).

Außer der Verwertung in der Leber wird Fruktose unabhängig von Glukose und Insulin vom Fettgewebe aufgenommen, oxidiert und in Triglyceridform gespeichert (KELLER ET AL / 146).

Ebenso verwerten die übrigen extrahepatischen Gewebe wie Herz, ZNS, Muskulatur und Blutzellen Fruktose in nur geringen Mengen (STREMMEL /141), da dort keine Fruktokinase vorkommt, sondern nur die Hexokinase, die zu Fruktose keine hohe Affinität hat (137).

Durch die spezifische Fruktokinase (Fruktose $\rightarrow$ Fruktose-1-Phosphat), die 1-Phosphofruktaldolase (Spaltung in Dihydroxyacetonphosphat, ein Bestandteil des glykolytischen Umsatzes, und in Glycerinaldehyd), die Aldehyddehydrogenase (Glycerinaldehyd $\rightarrow$ Glycerinsäure) und die Glycerinsäurekinase (Glycerinsäure $\rightarrow$ Phosphoglycerinsäure) tritt die Fruktose erst an einer Stelle in die glykolytische Reaktionskette ein, von der ab Insulin für die weiteren Reaktionen nur eine untergeordnete Rolle spielt (74, 141).

Sie kann über verschiedene Zwischenstufen in Glukose-6-Phosphat umgewandelt werden und schließlich als Glukose von der Leber ans Blut abgegeben werden oder aber in Glykogen übergehen (140).

(Das Glycerinaldehyd kann übrigens auch ohne Oxidation zu Glycerinsäure phosphoryliert werden und so in die Glykolyse eingeschleust werden).

Fruktose alleine als Energiespender zu verwenden ist nicht angebracht, da die Nierenschwelle für Fruktose sehr niedrig ist (16 bis 30mg, je nach Autor/ 141, 137) und da es, wie auch bei den anderen Zuckeraustauschstoffen, dosisabhängig zu Ketoazidose, Hyperbilirubinämie, Hyperurikämie und Anstieg der Triglyceride (cave: posttraumatische Fettembolie) kommt.

Aus Vorsichtsgründen sollte man nicht Fruktose allein als Engergiespender verwenden, da man infolge der individuellen Unterschiede erheblich unter der maximalen Umsatzkapazität (1,5 g/kg/h) bleiben sollte, die ja nur ein Mittelwert ist, von dem es große Abweichungen nach oben und nach unten gibt.

Die günstigen Erfolge mit Fruktose, wie auch schon AEBI (125) 1959 feststellte, rechtfertigen aber den größeren Anteil an Fruktose bei der Mischinfusion.

Fruktose darf aber nicht über 0,5 g/kg/h dosiert werden, da ab dieser Konzentration schon Lactatanstieg und Bicarbonatabfall beobachtet werden (99).

Ab 1,0 g/kg/h treten Überkeit und epigastrische Schmerzen auf. Bei Dosierung darüber kommt es zu gesteigerter renaler Ausscheidung, unökonomischer Ausnutzung und dem Bild der Zuckerspeicherniere oder der "osmotischen Nephrose" (99).

Der Abfall der ATP-Konzentration in der Leber tritt nach FÖRSTER (159) nur nach Fruktoseinjektion, also kurzfristiger Applikation hoher Dosen auf, bedingt durch die rasche Phosphorylierung der injizierten Fruktose in der Leber.

Dieser Abfall ist nur vorübergehend, da der ATP-abfall im Anschluss an die Injektion durch Resynthese rasch wieder ausgeglichen wird, sodaß die ATP verbrauchende Glykogensynthese nicht gefährdet ist.

Bei kontinuierlicher Infusion zeigt sich kein ATP-abfall.

Das zur Phosphorylierung verbrauchte ATP wird genau so schnell resynthetisiert wie verbraucht.

FÖRSTER (137) führt auf, daß die Glykogenspeicherung nach Fruktose- und Xylitzufuhr nicht nur im

Tierversuch gesteigert ist, sondern auch beim Menschen der Befund einer gesteigerten Glykogensynthese erhoben wurde.

Vorteil der Zuckeraustauschstoffe ist somit ihr ungestörter hepatischer Umsatz (sie werden auch noch von einer geschädigten Leber aufgenommen und verwertet, die nicht mehr in der Lage ist, Glukose aufzunehmen (99))

→ dadurch wird ein Teil des Energiebedarfs der Leber gestellt und die Ketonkörperbildung gedrosselt;

→ dadurch wird die Glukoneogenese aus Proteinen z.T. überflüssig, da die Zuckeraustauschstoffe vorwiegend (bis zu 75%) zu Glukose umgesetzt werden (160), die zum größten Teil als Glykogen gespeichert und langsam ohne wesentlichen Blutzuckeranstieg an das Blut abgegeben wird (161). Die vermehrte Bereitstellung von C_3 -Bruchstücken hat eine gesteigerte Triglyceridsynthese und damit eine Verminderung der FFA zur Folge, was die Insulinsensibilität steigert.

Zu den Nachteilen der Zuckeraustauschstoffe wäre zu sagen:

bei gleichmäßiger, nicht zu hochdosierter Infusion ist der Anstieg der Serumharnsäure nicht so ausgeprägt und überschreitet kaum den Rahmen der normalen Schwankungen (99).

Für einen Anstieg des Serumbilirubin sind Infusionsgeschwindigkeiten erforderlich, die für die parenterale Ernährung indiskutabel sind (99).

Oxalatausfällungen, insbesondere in den Nieren, werden nur bei ungeeigneten Dosierungen oder bei bestimmten pathologischen Voraussetzungen (z.B. Hypoxämie) manifest (99).

Lactatanstiege lassen sich bei Kohlenhydratinfusionen vermeiden, wenn ein entsprechender Dosierungsbereich eingehalten wird (99).

Entsprechend der Verträglichkeit, die kleiner als die maximale Umsatzkapazität eines Zuckers ist, wurde eine Mischung von Glukose, Xylit und Lävulose im Verhältnis 1:1:2, also 0,25g:0,25g:0,50g/kg und Stunde verwendet, wodurch eine möglichst hohe Ausnutzung der zugeführten KH^{*} bei der vermuteten Glukosetoleranzstörung erreicht werden sollte.

Maximale Umsatzkapazität von Xylit bei chirurgischen Patienten: 0,6g /kg und h

Maximale Umsatzkapazität von Lävulose: 1,5g/kg und h

Verträglichkeit von Xylit: 0,25g/kg und h

Verträglichkeit von Lävulose: 1g/kg und h

Bei Glukosezufuhr bis zu 0,5g/kg und h kann bei Gesunden eine Glukosurie verhindert werden (125).

Bei Glukosetoleranzstörungen darf man entsprechend nur weniger zuführen, damit keine Glukosurie entsteht.

* Kohlenhydrate

1.14. Erfahrungen über das Verhalten von Glukose,
Insulin und Fruktose bei längerdauernden
Fruktoseinfusionen

Die 150 Minuten dauernde Infusion mit alleiniger Gabe von Lävulose wurde durchgeführt, da die in der Literatur häufiger angeführten Kurzinfusionen mit Lävulose für die parenterale Ernährung nicht ausreichend vergleichbare Ergebnisse liefert, wie dies auch schon bei der Glukose- und Mischinfusion gesagt wurde.

Weiterhin wurde diese Infusion durchgeführt, da widersprüchliche Angaben darüber vorliegen, wie eine längerdauernde Lävuloseinfusion auf die Spiegel von Glukose, Insulin und Lävulose wirkt:

nach CORVILAIN ET AL (124) bewirkt eine Fruktoseinfusion (Zufuhr: 100g Fruktose über 1 Stunde) bei Gesunden einen geringen Abfall der Glukosekonzentration bis Infusionsende.

Bei einigen Patienten zeigten sich kurzzeitige Glukoseanstiege, die auch von Anstiegen der Insulinkonzentration begleitet waren.

Ansonsten ergaben sich keine Veränderungen der Insulinkonzentration während der Infusion.

30 Min. nach Infusionsende zeigte sich ein kleiner Abfall der Insulinkonzentration.

Nach HEUCKENKAMP (136) bewirkte eine Fruktoseinfusion (Zufuhr: 1,0 g/kg/h über 6 Stunden) bei Gesunden eine geringen Abfall der Glukosekonzentration.

Die Insulinkonzentration steigt nur geringfügig.

Bei Patienten mit dekompensiertem Diabetes mellitus steigt die Insulinkonzentration.

Nach FELBER ET AL (123) bewirkt eine Fruktoseinfusion (Zufuhr: 0,5g Fruktose/ kg/h über 8 Stunden) bei Gesunden keinen oder einen nur geringen Anstieg der Glukose und keinen Abfall der Glukose nach Infusionsende.

FELBER schloss daraus, daß kein Insulinanstieg bestand.

Die Fruktosekonzentration stieg auf 40 bis 60 mg% und behielt diesen Spiegel bis Infusionsende bei.

Bei manifesten Diabetikern bewirkte diese Fruktoseinfusion keinen Anstieg der Glukose (Nüchternspiegel 180 mg%), sondern im Gegenteil, einen Abfall der Glukosekonzentration.

Nach Infusionsende betrug die Glukosekonzentration 130 mg%.

Die Fruktosekonzentration stieg auf 50 bis 60 mg% und behielt diesen Spiegel bis Infusionsende bei.

Nach BICKEL ET AL (128) bewirkt eine Fruktoseinfusion (Zufuhr: 0,48 g Fruktose /kg/h über 6 Stunden) bei Gesunden keine Veränderung der Glukosekonzentration.

Bei chirurgischen Patienten post operationem (1. bis 3. Tag) bewirkt diese Fruktoseinfusion ebenfalls keinen signifikanten Anstieg der Glukosekonzentration. Die Werte lagen im oberen Streubereich der Ergebnisse bei Gesunden.

Nach METZ ET AL (127) bewirkt eine Fruktoseinfusion (Zufuhr: 40 g über 2 Stunden) bei Gesunden einen geringen Anstieg der Glukosekonzentration (von 95 auf 119 mg%), der dann bis Infusionsende wieder abfiel.

Bei Diabetikern bewirkte diese Infusion einen starken Anstieg der Glukosekonzentration (von 384 mg% auf 450 mg%).

Der Abfall gegen Infusionsende trat verzögert auf gegenüber dem Abfall bei Gesunden.

Nach BERGSTRÖM ET AL (126) bewirkte eine Fruktoseinfusion (Zufuhr: 1,0g:kg/h über 3,5 Stunden) bei Gesunden eine geringen Anstieg der arteriellen Glukosekonzentration (10 bis 30 mg%).

Ein Patient hatte jedoch einen Anstieg von 61 mg%.

Bei manifesten Diabetikern bewirkte diese Fruktoseinfusion einen starken Anstieg der Glukosekonzentration.

1.15. Fragestellung

Verschiedene Autoren zeigten, daß im Stress eine Glukoseverwertungsstörung besteht.

Die Stress-Situation bestand darin, daß die Patienten eine hämorrhagischen Schock, Operation und Traumen erlitten hatten oder an Wundstarrkrampf erkrankt waren - ohne daß damit eine quantitative Aussage über das Ausmaß des Stress gemacht wäre.

Es liegt nahe, daß sich unsere Patienten, die schwere Traumen und Operationen hinter sich hatten und vielfältig pflegerisch betreut wurden (Immobilisation durch Sedierung und Relaxierung, kontrollierte Beatmung, Absaugen, Kanülenwechsel, arterielle und venöse Punktionen) in einer Stress-Situation unterschiedlichen Ausmaßes und unter-

schiedlicher Dauer befinden, die eine unterschiedlich starke Glukoseverwertungsstörung zur Folge hat; sie wird je nach der Höhe des Insulinspiegels auf verschiedene Faktoren zurückgeführt.

Sehr große Bedeutung mißt man dabei der parenteralen Ernährung bei; insbesondere interessiert die Zufuhr von Kohlenhydraten als Engergiespender, damit die ebenfalls applizierten Aminosäuren nicht zur Deckung des Energiebedarfs, sondern allein für anabole Aufgaben zur Verfügung stehen.

In der Literatur existieren für dieses Patientengut kaum Untersuchungen, die sich mit dem Verhalten der Parameter Insulin, STH und FFA unter Kohlenhydratzufuhr beschäftigen.

Deshalb haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, herauszufinden, wie sich diese Parameter unter 150 Min. dauernder, definierter Kohlenhydratzufuhr verhalten.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1. Patientengut

14 Tests wurden ausgeführt bei 11 Personen

(2 ♀ und 9 ♂)

Davon wurden 3 ♂ Personen zweimal untersucht, d.h. das erste Mal mit Misch- und das zweite Mal mit Fruktoseinfusion im Abstand von 3 bzw. 5 Tagen, sodaß keine Beeinflußung der zweiten Untersuchung zu erwarten war.

Das Alter der Testpersonen bewegte sich in den Grenzen zwischen 23 und 65 Jahren.

Zwei von ihnen waren an Tetanus erkrankt, die übrigen hatten schwere Autounfälle mit Schädelhirntrauma, Rippenserienfrakturen und anderen Frakturen, abdominelle Traumen und Pneumonie.

Alle waren sediert, relaxiert und wurden kontrolliert mit dem Engströmrespirator über ein Tracheostoma beatmet.

In den Tagen vor dem Test wurden sie täglich parenteral bilanziert, d.h. Aminosäuren, Vitamine, Wasser, Elektrolyte und Energie in Form von Zucker (ca. 600 g/die) wurden zugeführt.

Keiner von ihnen hatte einen Diabetes mellitus oder andere endokrine Erkrankungen in der Anamnese, ebenso war bei keinem eine Leber- oder Nierenerkrankung bekannt.

Gruppe I : Mischinfusion:

Patient 1: Diagnose:

Contusio cerebri mit Schädelbasisfraktur,
nasale Liquorfistel, Kieferfraktur, Broncho-
pneumonie.

Patient 2: Diagnose:

Schwerer protrahierter Schock, Rippenserien-
fraktur, Pneumothorax links, massives Haut-
emphysem, Kontusionspneumonie, Milzruptur und
großer Leberriß, vordere Beckenringfraktur,
Harnblasenquetschung, Fraktur der Querfortsätze
LW I und II links.

Patient 3: Diagnose:

Akutes traumatisches subdurales Hämatom fronto-
temporo-basal, ausgedehnte Contusionsherde,
Laceration links, Hemiparese rechts, Aspirations-
pneumonie.

Patient 4: Diagnose:

Contusio cerebri, Schulterblattfraktur,
Aspirationspneumonie.

Patient 5: Diagnose:

Protrahierter Schock, Contusio cerebri, Rippen-
serienfraktur links, Kompressionsfraktur LWK III,
Fibulafraktur, Hämatothorax links, Pneumothorax
rechts, Aspirationspneumonie.

Patient 6: Diagnose:

Tetanus: Risus sardonicus, allgemeine Muskel-
starre, Opisthotonus, Kramp fzustände.

Patient 7: Diagnose:

Contusio cerebri, Oberschenkelfraktur links,

Peroneuslähmung links, Hypoxie, Aspirations-
pneumonie.

Gruppe I : Mischinfusion:

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Tag des Unfalls	28.07.	26.09.	19.08.	16.09.	20.09.	11.08.	28.08.
Tag der Operation	11.08.	26.09.	22.08.	16.09.	20.09.	11.08.	28.08.
Tag der Untersuchung	11.10.	10.10.	28.08.	02.10.	03.10.	31.08.	04.09.
Zeitraum zwischen Operation und Untersuchung in Tagen	61	14	6	16	13	20	6
Alter in Jahren	37.	36	61	27	25	65	23
Geschlecht	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♂

Gruppe II: Fruktoseinfusion:

Patient 1: Diagnose:

Siehe Patient 6 der Gruppe I

Patient 2: Diagnose:

Siehe Patient 5 der Gruppe I

Patient 3: Diagnose:

Schweres Schädelhirntrauma, Stammhirnkontusion
mit apallischem Syndrom, Aspirationspneumonie.

Patient 4: Diagnose:

siehe Patient 4 der Gruppe I

Patient 5: Diagnose:

Tetanus: Kieferklemme, Trismus, Schluckbe-
schwerden, Versteifung der Nacken- und Rücken-
muskulatur, Krämpfe.

Patient 6: Diagnose:

Protrahierter Schock, Commotio cerebri, Rippen-
serienfraktur, Zwerchfellruptur links mit
Enterothorax, Milzruptur, Nierenkontusion.

Patient 7: Diagnose:

leichte Commotio cerebri, Rippenserienfraktur
rechts, Claviculafraktur rechts, Oberschenkel-
fraktur links, Kniekontusion und -distorsion
links, Radiusfraktur rechts, beidseitige Pneumonie.

Gruppe II: Fruktoseinfusion:

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Tag des Unfalls	11.08.	20.09.	21.10.	16.09.	06.08.	14.11.	13.08.
Tag der Operation	11.08.	20.09.	21.10.	16.09.	06.08.	14.11.	13.08.
Tag der Untersuchung	05.09.	06.10.	10.11.	05.10.	30.08.	27.11.	25.08.
Zeitraum zwischen Operation und Untersuchung in Tagen	26	16	20	19	24	11	12
Alter in Jahren	65	25	24	27	64	60	31
Geschlecht	♂	♂	♂	♂	♀	♂	♂

2.2. Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung

Die Tests wurden durchgeführt zwischen 8 und 14 Uhr nach einer nächtlichen Fastperiode von 6 Stunden. Während dieser Fastperiode lief Sterofundin, um den Vena-cava-katheter offenzuhalten.

Die Patienten waren sediert mit lytischer Mischung, lagen in der Horizontalen und wurden kontrolliert beatmet.

Um den Stress möglichst klein zu halten, wurde ein Verweilkatheter, 30 min. bevor die erste Blutprobe abgenommen wurde, in eine Vorderarmvene des linken Armes eingeführt (91).

Dieser Katheter wurde zwischen den Blutentnahmen durchgängig gehalten durch Auffüllen mit physiologischer Kochsalzlösung und Heparin (=Liquemin^R). Der V. cava Dauerkatheter am rechten Arm, der schon bei Aufnahme des Patienten gelegt wurde um ihn parenteral ernähren zu können, wurde zum Infundieren der Kohlenhydrate während des Versuchs verwendet um keine Phlebitis zu erzeugen, wie sie sonst bei peripherer Infusion konzentrierter Kohlenhydratlösungen vorkommt.

Bei der Gruppe I wurden infundiert:

0,5 g Fruktose/ kg/h + 0,25 g Glukose/kg/h +
0,25 g Xylit / kg/h.

Bei der Gruppe II wurden infundiert:

0,5 g Fruktose / kg/h.

Die Infusion wurde mit Hilfe eines Infusomat, der eine bestimmte Tropfengeschwindigkeit gewährleistete, durchgeführt.

Die Tropfengeschwindigkeit richtete sich nach dem Körpergewicht des Patienten.

1,5 ml Vorlauf wurden abgenommen und verworfen vor der eigentlichen Abnahme der jeweiligen Blutprobe, um eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung und eine Verunreinigung mit Heparin zu verhindern.

Zu folgenden Zeiten wurde Blut abgenommen: (in Min.)
0, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 270, 300.

0 ist der Nüchternwert bzw. der Beginn der Infusion.
150 ist das Ende der Infusion.

300 ist das Ende des Versuchs.

Das Blut wurde in heparinisierte Glasröhrchen gefüllt und gleich anschließend zentrifugiert.

Das Plasma wurde bei -20°C in Glasröhrchen eingefroren.

Nach maximal 3 Wochen wurde das Plasma von jeweils 3 Patienten aufgetaut und in einem assay gemessen. Damit wurde die Variation zwischen verschiedenen Bestimmungen vermindert.

2.3. Untersuchungsmethoden:

2.3.1 Insulin:

Das Insulin wurde radioimmunologisch nach der Methode von MEADE RC. und KLITGAARD HM. (59) bestimmt, modifiziert nach MELANI F., DITSCHUNEIT H., BARTEL KM., FRIEDRICH H., PFEIFFER EF. (135):

"Einfache Antikörpermethode und Trennung des freien und gebundenen Insulin-Jod-125 durch Ionenaustauscher (=Amberlite)."

Das Radioimmunbesteck Insulin wurde von der Firma HOECHST AG, Ffm. bezogen.

2.3.2. Somatotropes_Hormon_(=STH)

Das STH (=Wachstumshormon) wurde radioimmunologisch nach der Methode von MOLINATTI ET AL (156) bestimmt, modifiziert nach NIESCHLAG ET AL (157): "Doppelte Antikörpermethode."

Das Radioimmunbesteck STH wurde von der Firma SORIN aus SALUGGIA, ITALIEN bezogen.

2.3.3 Freie_Fettsäuren_(=FFA)

Die FFA (=Freie Fettsäuren) wurden titrimetrisch nach der Methode von DOLE und MEINERTZ (21) aus einfach extrahiertem Plasma bestimmt.

2.4. Meßwerte und statistische Verfahren

2.4.1. Die Meßwerte von Insulin, STH und FFA wurden in Tabellen aufgeführt.

Die Meßwerte von Glukose, Fruktose und Xylit (gemessen von LEWANCIC und INOUE) wurden ebenfalls in Tabellen aufgeführt.

2.4.2. Pro Zeitpunkt und Variable wurden der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s berechnet und in die Tabellen eingetragen.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n-1}}$$

2.4.3. Zur Prüfung auf Abhängigkeit zwischen zwei Meßvariablen zur Zeit t wurde der Korrelationskoeffizient r berechnet.

r 0,63 = Statistisch auffällig

r 0,76 = Statistisch signifikant

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(n-1) s_x \cdot s_y}$$

2.4.4. Er wurde mittels des Wilcoxontests für verbundene Stichproben geprüft, ob die Änderung der jeweiligen Parameter im Beobachtungszeitraum 0 Min. bis 150 Min. mehr als nur zufällig ist.

Durch den kleinen Stichprobenumfang (n = 7 bei jeder Infusion) konnten keine statistische Signifikanzen, sondern höchsten statistisch auffällige Unterschiede herausgearbeitet werden.

2.4.5. Es wurde mittels des Wilcoxontests für unverbundene Stichproben geprüft, ob der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen mehr als nur zufällig ist.

2.5. Tabellarisch angeordnete Meßwerte und Ergebnisse
der Gruppe I und der Gruppe II

Parameter : Glukose

Der Anstieg der Glukosekonzentration in der Zeit von 0 Min. bis 150 Min. ist bei beiden Gruppen statistisch auffällig.

Der Unterschied zwischen dem Anstieg der Glukosekonzentration der Mischinfusion (Gruppe I) und dem Anstieg der Glukosekonzentration der Fruktoseinfusion (Gruppe II) ist statistisch signifikant d.h. bei der Fruktoseinfusion ist die Glukosekonzentration im Blut niedriger als bei der Mischinfusion.

Der durchschnittliche Ausgangswert war bei beiden Infusionen praktisch gleich:

bei der Gruppe I: $\bar{x} = 77,0 \text{ mg\%}$, $s = 13,1 \text{ mg\%}$,

bei der Gruppe II: $\bar{x} = 77,5 \text{ mg\%}$, $s = 16,8 \text{ mg\%}$.

Der erreichte Maximalwert lag:

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 170,3 \text{ mg\%}$, $s = 22,4 \text{ mg\%}$,

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 100,4 \text{ mg\%}$, $S = 22,6 \text{ mg\%}$.

Die hohe Standardabweichung zeigt, wie auch bei den übrigen Parametern, ein individuell stark differierendes Stoffwechselverhalten unseres Patientenkollektivs.

Ein steady state der Glukose wurde bei beiden Infusionen (Gruppe I und Gruppe II) erreicht.

Meßwerte: GLUKOSE

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	72,8	67,0	97,0	84,0	64,5	89,5	64,5	77,0	13,1
135	174,0	179,0	159,0	137,0	196,0	151,0	196,0	170,3	22,4
150	174,0	179,0	159,0	137,0	196,0	151,0	196,0	170,3	22,4
165	140,0	179,0	146,0	101,0	168,0	137,0	184,0	150,7	28,9
180	129,0	151,0	112,0	97,5	159,0	123,0	168,0	134,2	25,9
210	84,0	129,0	83,5	92,0	106,0	92,0	159,0	106,5	28,0
240	67,0	155,0	72,5	92,0	84,0	75,5	142,0	92,6	27,0
270	67,0	89,0	81,0	84,0	67,0	75,5	103,0	80,9	12,3
300	78,5	69,5	81,0	86,5	61,5	70,0	61,5	72,6	9,7

Tabelle 1: periphervenöse Blutglukosewerte (mg%) der Gruppe I

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	78,5	67,0	61,6	67,0	106,0	67,3	95,0	77,5	16,8
135	112,0	90,0	89,6	90,0	140,0	67,3	111,0	100,0	23,3
150	112,0	90,0	89,6	90,0	140,0	70,0	111,0	100,4	22,6
165	92,5	90,0	84,0	78,5	112,5	70,0	95,0	89,0	13,5
180	90,0	73,0	72,8	73,0	118,0	70,0	95,0	84,5	17,7
210	78,5	73,0	67,2	67,0	109,0	70,0	95,0	80,0	16,0
240	78,5	67,0	67,2	70,0	95,5	68,3	85,0	76,0	11,0
270	78,5	64,5	61,8	70,0	109,0	67,8	81,0	76,0	16,1
300	78,5	63,0	61,8	70,0	109,0	67,8	78,5	75,5	16,2

Tabelle 2: periphervenöse Blutglukosewerte (mg%) der Gruppe II

Parameter: INSULIN

Der durchschnittliche Ausgangswert lag:

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 13,1 \mu\text{U/ml}$, $s = 20,5 \mu\text{U/ml}$,

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 14,1 \mu\text{U/ml}$, $s = 15,8 \mu\text{U/ml}$.

Der erreichte Maximalwert lag:

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 73,6 \mu\text{U/ml}$, $s = 41,2 \mu\text{U/ml}$,

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 53,6 \mu\text{U/ml}$, $s = 41,0 \mu\text{U/ml}$.

Der Anstieg der Insulinkonzentration in der Zeit von 0 Min. bis 150 Min. ist bei beiden Infusionen statistisch auffällig.

Es besteht kein statistisch signifikanter oder auch nur auffälliger Unterschied in der Höhe des Anstiegs der Insulinkonzentration bei der Gruppe I und in der Höhe des Anstiegs der Insulinkonzentration bei der Gruppe II.

Ein Steady state der Insulinkonzentration wurde in keinem Fall erreicht.

Es besteht zu keiner Zeit eine Korrelation zwischen Insulin und Glukose.

Meßwerte: INSULIN

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	<5	<5	<5	<5	15	22	55	13,1	20,5
135	10	25	40	104	115	92	83	67,0	41,4
150	17	31	51	118	120	84	94	73,6	41,2
165	<5	37	48	40	104	75	76	54,3	33,8
180	<5	22	30	27	84	66	65	42,0	30,0
210	<5	<5	15	5	98	50	53	31,6	36,9
240	<5	<5	<5	10	60	30	42	20,3	24,1
270	<5	30	<5	5	26	26	55	20,3	20,1
300	<5	<5	<5	32	24	19	62	19,6	22,8

Tabelle 3: periphere venöse Seruminulinwerte ($\mu\text{U/ml}$) der Gruppe I

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	<5	<5	<5	7	27	30	35	14,1	15,8
135	0	33	41	8	40	96	93	44,4	37,6
150	15	52	49	<5	48	117	94	53,6	41,0
165	14	32	39	<5	38	66	77	38,0	27,0
180	10	13	7	<5	38	65	60	27,6	26,7
210	<5	7	17	15	28	117	50	33,4	40,2
240	<5	<5	18	<5	11	55	44	18,3	22,6
270	<5	10	9	<5	28	96	38	25,9	34,0
300	<5	8	20	<5	41	400	30	71,3	145,8

Tabelle 4: periphere venöse Seruminulinwerte ($\mu\text{U/ml}$) der Gruppe II

Parameter : __STH

Der durchschnittliche Ausgangswert lag:

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 19,9$ ng/ml, $s = 20,8$ ng/ml,

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 31,7$ ng/ml, $s = 10,2$ ng/ml.

Der Abfall der STH-Konzentration in der Zeit von 0 Min. bis 150 Min. ist bei beiden Infusionen statistisch weder signifikant noch auffällig.

Es besteht kein signifikanter oder auffälliger Unterschied im Ausmaß des statistisch weder signifikanten noch auffälligen Abfalls der STH-Konzentration bei der Gruppe I und der Gruppe II.

Der Verlauf nach Infusionsende ist genauso uneinheitlich wie vor Infusionsende.

Ohne irgendeine erkennbare Gesetzmäßigkeit steigen die Werte, fallen oder bilden ein Plateau.

Es besteht zu keiner Zeit eine Korrelation zwischen Glukose und STH bei beiden Gruppen.

Es besteht zu keiner Zeit eine Korrelation zwischen FFA und STH während der Mischinfusion.

Bei der Fruktoseinfusion (Gruppe II) ergab sich zu den Zeiten 135 Min., 180 Min. und 270 Min. ein statistisch signifikante Korrelation zwischen FFA und STH.

Meßwerte: STH

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	12,6	64,5	3,3	15,0	25,5	9,3	9,0	19,9	20,8
135	7,8	49,5	11,7	15,0	37,5	14,7	3,0	19,9	17,0
150	5,4	47,5	11,4	16,0	37,5	8,7	3,0	18,5	17,2
165	10,5	69,5	12,6	22,5	37,5	9,6	9,0	24,5	22,4
180	15,0	52,5	14,7	30,0	37,5	9,0	6,0	23,5	17,1
210	10,5	43,5	13,2	22,5	40,8	8,7	12,0	21,6	14,7
240	7,8	43,5	11,4	22,5	40,5	10,8	0,0	19,5	16,8
270	5,1	43,5	15,0	21,0	40,5	7,5	6,5	19,9	16,1
300	5,1	43,5	9,9	54,0	40,5	6,6	3,0	23,2	21,8

Tabelle 5: periphervernöse Serum-STH-werte (ng/ml) der Gruppe I

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	25,5	46,5	27,0	40,5	19,2	39,0	24,0	31,7	10,2
135	15,0	37,5	96,9	25,5	13,5	34,5	24,0	35,3	28,6
150	12,0	46,5	36,9	40,5	16,5	28,5	24,9	29,4	12,7
165	12,0	46,5	36,9	37,5	11,4	24,0	26,0	27,8	13,3
180	12,0	37,5	27,0	25,5	14,4	19,5	6,9	20,4	10,4
210	9,0	25,5	5,1	15,0	24,9	30,0	80,4	27,1	25,2
240	12,0	15,0	15,0	46,5	14,4	39,0	--	23,7	15,0
270	9,0	15,0	50,4	25,5	16,3	24,0	3,0	20,5	15,4
300	45,0	22,5	--	15,0	11,1	13,5	--	21,4	13,9

Tabelle 6: periphervenöse Serum-STH-werte (ng/ml) der Gruppe II

Parameter : FFA

Der durchschnittliche Ausgangswert lag :

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 0,98 \text{ mEq/l}$, $s = 0,90 \text{ mEq/l}$,

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 1,00 \text{ mEq/l}$, $s = 0,99 \text{ mEq/l}$.

Der erreichte Minimalwert lag :

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 0,33 \text{ mEq/l}$, $s = 0,16 \text{ mEq/l}$.

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 0,24 \text{ mEq/l}$, $s = 0,13 \text{ mEq/l}$.

Der Abfall der FFA-Konzentration in der Zeit von 0 Min. bis 150 Min. ist bei beiden Infusionen statistisch auffällig.

Es besteht kein signifikanter oder auch nur auffälliger Unterschied in dem Ausmaß des Abfalls der FFA-Konzentration bei der Gruppe I und bei der Gruppe II.

Zwischen Insulin und FFA ergab sich nur bei der Mischinfusion (Gruppe I) zur Zeit 0 Min. eine statistisch signifikante Korrelation und zu den Zeiten 240 Min. und 270 Min. eine statistisch auffällige Korrelation.

Meßwerte : FFA

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	0,58	0,39	0,64	0,63	1,03	0,62	2,79	0,98	0,90
135	0,46	0,32	0,09	0,35	0,44	0,14	0,51	0,33	0,16
150	0,51	0,33	0,24	0,24	0,40	0,28	0,38	0,34	0,10
165	0,52	0,26	0,34	0,27	0,63	0,20	0,68	0,41	0,19
180	0,52	0,30	0,27	0,22	0,60	0,26	0,68	0,41	0,19
210	0,42	0,24	0,42	0,21	0,58	0,34	0,65	0,41	0,16
240	0,58	0,26	0,53	0,24	0,81	0,43	1,04	0,56	0,29
270	0,79	0,35	1,11	0,27	0,66	0,40	0,46	0,58	0,30
300	1,06	0,33	1,09	0,25	0,94	0,40	0,79	0,69	0,36

Tabelle 7: periphervenöse FFA-Werte (mEq/l) der Gruppe I

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	0,84	0,56	3,20	0,78	0,42	0,82	0,36	1,00	0,99
135	0,17	0,29	0,69	0,26	0,09	0,40	0,14	0,29	0,20
150	0,15	0,23	0,50	0,28	0,12	0,26	0,14	0,24	0,13
165	0,14	0,17	0,52	0,30	0,17	0,43	0,14	0,27	0,15
180	0,14	0,47	--	0,40	0,17	0,48	0,21	0,31	0,16
210	0,16	0,34	4,15	0,49	0,10	--	0,18	0,90	1,60
240	0,40	0,70	3,82	0,52	0,14	--	0,28	0,98	1,40
270	0,33	0,53	3,16	0,50	0,16	0,48	0,25	0,77	1,06
300	0,31	0,53	2,17	0,58	0,29	0,60	--	0,70	0,71

Tabelle 8: periphervenöse FFA-Werte (mEq/l) der Gruppe II

Parameter : _FRUKTOSE

Der durchschnittliche Ausgangswert lag:

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 4,5 \text{ mg\%}$, $s = 2,2 \text{ mg\%}$,

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 4,6 \text{ mg\%}$, $s = 1,8 \text{ mg\%}$.

Der erreichte Maximalwert lag:

bei der Gruppe I bei : $\bar{x} = 26,2 \text{ mg\%}$, $s = 5,5 \text{ mg\%}$,

bei der Gruppe II bei : $\bar{x} = 28,2 \text{ mg\%}$, $s = 12,2 \text{ mg\%}$.

Der Anstieg der Fruktosekonzentration in der Zeit von 0 Min. bis 150 Min. ist bei beiden Infusionen statistisch auffällig.

Der Unterschied zwischen dem Anstieg der Fruktosekonzentration der Gruppe I und dem Anstieg der Fruktosekonzentration der Gruppe II ist statistisch weder signifikant noch auffällig.

Es besteht also kein mehr als zufälliger Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Ein steady state der Fruktosekonzentration wurde bei beiden Gruppen erreicht.

Meßwerte: FRUKTOSE

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	2,8	5,6	2,8	3,9	5,6	2,2	8,4	4,5	2,2
135	25,4	19,8	36,6	28,1	22,6	22,6	28,2	26,1	5,4
150	25,4	19,8	36,6	28,1	22,6	22,6	28,2	26,2	5,5
165	16,9	14,1	14,1	14,1	16,3	11,2	25,1	16,0	4,4
180	11,3	8,4	8,4	11,2	16,3	8,4	19,8	12,0	4,5
210	5,6	5,6	5,6	8,4	8,4	5,6	11,3	7,2	2,2
240	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	8,4	6,0	1,9
270	2,8	5,6	2,8	2,8	2,8	2,8	5,6	3,6	1,4
300	2,8	5,6	2,8	2,8	2,8	2,2	2,8	3,1	1,1

Tabelle 9: periphervenöse Blutfruktosewerte (mg%) der Gruppe I

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	2,8	5,6	2,8	7,3	5,6	5,6	2,8	4,6	1,8
135	39,5	28,1	28,0	25,4	36,6	33,7	31,0	28,2	12,2
150	39,5	28,1	28,0	25,4	36,6	33,7	31,0	28,2	12,2
165	16,9	17,6	17,5	22,5	19,8	22,5	11,3	18,3	3,9
180	11,3	13,8	13,5	11,3	16,9	14,7	8,5	12,9	2,7
210	5,6	7,1	7,9	7,3	6,5	8,4	5,6	6,9	1,1
240	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	4,5	5,4	0,4
270	2,8	2,8	2,8	5,6	2,8	5,6	2,8	3,6	1,4
300	2,8	2,8	2,8	5,6	2,8	5,6	2,8	3,6	1,4

Tabelle 10: periphervenöse Blutfruktosewerte (mg%) der Gruppe II

Meßwerte: XYLIT

Patient	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	s
Zeit in Minuten									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
135	18,3	14,4	13,6	19,9	17,5	14,4	17,9	16,6	2,4
150	18,3	13,2	13,6	19,9	18,7	16,2	16,0	16,6	2,6
165	9,6	9,6	8,8	10,7	10,7	10,2	9,4	9,9	0,7
180	7,4	6,2	3,2	6,8	6,8	6,0	6,7	6,2	1,4
210	3,5	4,1	1,6	5,0	3,2	3,0	4,2	3,5	1,1
240	1,0	0,9	0	1,6	0	1,2	3,0	1,1	1,0
270	0	0	0	0	0	0	1,0	0,1	0,4
300	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 11: periphervenöse Blutxylitwerte (mg%) der Gruppe I

Parameter : Xylit

Der Ausgangswert betrug in jedem Fall 0 mg%.

Der erreichte Maximalwert betrug: $\bar{x} = 16,6$ mg%, $s = 2,6$ mg%

Der Anstieg der Xylitkonzentration in der Zeit von 0 Min. bis 150 Min. ist bei beiden Infusionen statistisch auffällig.

Ein steady state wurde von den meisten Patienten erreicht.

Bei den Patiernten 5 und 7 war der Xylitspiegel schon bei 150 Min., also bei Infusionsende, wieder abgefallen.

Zwischen Insulin und Xylit besteht zu keiner Zeit ein Korrelation.

3. DISKUSSION

3.1. Stress und STH-Spiegel

Der STH-Spiegel kann als gewisser Anhalt für das Ausmaß des Stress verwendet werden.

Hohe STH-Spiegel hatten die Patienten, die wenige Tage nach den Messungen verstarben (die Patienten 2 und 5 der Gruppe I und die Patienten 2, 3, 6 und 7 der Gruppe II) oder noch einen langen Aufenthalt auf der Intensivstation hatten, was auf die Schwere der Erkrankung rückschließen läßt (Patient 4 der Gruppe I und Patient 4 der Gruppe II).

Die beiden Tetanuspatienten (Patient 6 der Gruppe I und Patient 5 der Gruppe II) zeigten überraschenderweise nur wenig erhöhte STH-Werte.

Patient 1 der Gruppe I bildete eine Ausnahme; er hatte 12 Tage vor seinem Tod niedere STH-Spiegel.'

Vielleicht war bei seiner Schädelhirnverletzung mit Contusio cerebri, Schädelbasisfraktur, nasaler Liquorfistel und Kieferfrakturen die Hypophyse mitverletzt, die das STH synthetisiert und sezerniert.

Die STH-werte der Gruppe II sind fast doppelt so hoch wie die der Gruppe I.

Eine Erklärung dafür kann nicht gegeben werden.

3.2. Stress und Glukoseverwertungsstörung

Im Stress besteht eine Glukoseverwertungsstörung.

Auch unsere Patienten boten Zeichen einer solchen, wie z.B. Höhe der erreichten Glukosemaxima, verzögerter Abfall der Glukosekonzentration nach Infusionsende, mangelnde Unterschreitung des Ausgangswertes der Blutglukosekonzentration nach Infusionsende, Höhe der Insulinmaxima, verzögerter Abfall des Insulinspiegels nach Infusionsende und Höhe der FFA- und STH-konzentration.

Nach SCHULTIS (1) stieg während alleiniger Glukoseinfusion bis zum 3. postoperativen Tag (Zufuhr: 1,5 g/kg/h über 30 Min.) die Glukosekonzentration auf 250 mg%.

Bei gleichhochdosierter Fruktoseinfusion stieg die Glukosekonzentration auf 150 mg%.

Bei gleichhochdosierter Xylitinfusion stieg die Glukosekonzentration auf 120 mg%.

Die Infusionszeit von nur 30 Min. läßt schließen, daß noch kein steady state erreicht war, daß also bei längerer Infusionszeit sich höhere Glukosemaxima ergeben hätten.

Auch wenn man in Betracht zieht, daß die Dosierung bei SCHULTIS höher als bei uns lag, muß man doch sagen, daß bei unseren Patienten der Gruppe I die Glukoseintoleranz geringer ausgeprägt war: die Blutglukosemaxima der Mischinfusion (Gruppe I) waren in den Grenzen von 137 bis 196 mg%; $\bar{x} = 170$ mg%.

GESER (140) zeigte, daß intraoperative Applikation von Fruktose (Zufuhr: 0,6 g/kg/h) einen Anstieg der Blutglukosekonzentration auf 150 mg% zur Folge hatte.

Die Glukoseverwertungsstörung war also bei unseren Patienten der Gruppe II geringer ausgeprägt; ihre Blutglukosekonzentration stieg nur auf 100 mg% im Mittel, bei einer Dosierung von 0,5 g Fruktose/kg/h.

Die unterschiedlich stark ausgeprägte Glukoseverwertungsstörung unserer Patienten erklärt sich dadurch, daß das untersuchte Patientengut nur insofern "standardisiert" ist, als es eben anästhesiologische Intensivpatienten sind d.h. sie haben nur das eine gemeinsam, daß sie Patienten sind, die wegen insuffizienter Spontanatmung kontrolliert beatmet und wegen nicht durchführbarer normaler Ernährung intravenös bilanziert werden.

Sie unterscheiden sich im Alter, im Geschlecht und in der Grundkrankheit, bzw. dem Schweregrad der Grundkrankheit.

Für manche ist die Grundkrankheit Anlaß zur Aufnahme auf die Intensivstation (z.B. instabiler Thorax durch Rippenserienfraktur), andere werden wegen einer Komplikation (z.B. Aspirationspneumonie) im Verlauf ihrer Grundkrankheit aufgenommen.

Somit ist auch der Aufnahmetag post operationem unterschiedlich.

Die Faktoren, die zur Glukoseintoleranz beitragen, sind zum Teil verschieden:

Bei den Patienten 7 und 5 der Gruppe I kann man von einer Glukosetoleranzstörung aufgrund eines peripheren Insulinantagonismus sprechen, wozu neben den erhöhten FFA-auch die erhöhten STH-Spiegel einen Beitrag leisten dürften.

Die geringe Glukosetoleranzstörung von Patient 1 der Gruppe I ist wohl nicht auf einen peripheren

Insulinantagonismus zurückzuführen, da die Spiegel von STH, FFA und auch Insulin relativ niedrig sind.

Da die Sekretionsdynamik des Insulins normal erscheint, dürfte die Glukosetoleranzstörung auf eine Insulinsynthesestörung und -sekretionshemmung zurückzuführen sein, wobei der Verlauf der Sekretion normal ist.

Man könnte einen Erschöpfungszustand des Pankreas nach 61-tägiger intravenöser Ernährung verantwortlich machen.

Dieser Patient hatte eine negative Stickstoffbilanz.

Bei dem hohen Proteinturnover des Pankreas ist es denkbar, daß bei langdauernder negativer N-bilanz das Pankreas in Mitleidenschaft gezogen wird.

Der Patient verstarb 12 Tage nach den Messungen. Ob bei diesem Patienten auch das mangelnde Vermögen der Leber die Blutzuckerspitzen abzufangen eine Rolle spielte, kann nur vermutet werden, da die Leber von intravenös langzeiternährten Patienten auf dem Sektionstisch gleichsam "überladen" aussieht. Sie ist riesig, sehr flüssigkeitsreich und blass.

Bei zukünftigen Untersuchungen darf man es nicht versäumen, die Leber und die endokrinen Organe verstorbener Patienten histologisch zu untersuchen, um so gewisse Rückschlüsse auf ihren Funktionszustand zu erhalten.

Bei Patient 2 könnte die verminderte Insulinsynthese bzw. sekretion darauf zurückzuführen sein, daß durch die verminderte Pankreasdurch-

blutung im protrahierten Schock und durch direkte Verletzung des Pankreas - dies ist nicht auszuschließen bei einem Trauma mit Milzruptur, Leberriß, Kontusion der Lunge, Quetschung der Blase und Frakturen von Wirbeln und Becken - Teile des Pankreas ausfielen durch nachfolgende Nekrose, Atrophie und Vernarbung.

Auch aus dem geringen Abfall der FFA-Konzentration während der Infusion kann man schließen, daß nur wenig biologisch aktives Insulin sezerniert wurde, was auf den sehr hohen STH-Spiegel mit seiner insulinantagonistischen Wirkung zurückzuführen ist.

Die reaktiven Spiegel des Insulin sind bei den Patienten 6 der Gruppe I und 5 der Gruppe II sehr hoch;

ihre biologische Wirksamkeit zeigt sich in dem überaus starken Abfall der FFA-Konzentration. Die Spiegel an FFA und STH sind bei diesen Tetanuspatienten nicht so hoch, daß sie die hohen Insulinspiegel erklären könnten.

Man kann als Erklärung anführen, daß in-folge von Membranstörungen die Aufnahme der Glukose (sowohl der exogen zugeführten, als auch der endogen gebildeten) gestört ist und kompensatorisch zu einer gesteigerten Insulinausschüttung führt.

Nach SCHULTIS ET AL (119) gehört mit zu den hervorstechensten Eigenarten des Wundstarrkrampfes die extreme Katabolie, die in ihrem Ausmaß häufig bei weitem größer ist, als in der postoperativen Phase.

Diese extreme Katabolie ist nicht so sehr durch die vermehrte Muskelarbeit im Krampfanfall bedingt (die Patienten sind relaxiert) oder durch die vollständige Immobilisation, sondern haupt-

sächlich durch den hohen Umsatz im Energiestoffwechsel (8000 Kcal/die), der kaum befriedigt werden kann, sodaß endogenes Protein zur Deckung des erforderlichen Energiestoffwechsels herangezogen wird, was ausgedehnten Muskelschwund zur Folge hat; dies

ist pathologisch-anatomisch gesehen keine einfache Atrophie wie das nach chronischem Hungern zu sehen ist, sondern eine degenerative Veränderung, wie sie bei der Sarkolyse auftritt - mit hydropischer Schwellung, tropfiger Verfettung und Kalkablagerungen.

Wir nehmen also an, daß diese degenerativen Veränderungen am Muskel auch Membranstörungen zur Folge haben, die die - insulinabhängige - Glukoseaufnahme hemmen, sodaß mehr Insulin notwendig ist.

3.3. Korrelationen

Die mangelnde Korrelation Insulin-FFA ist nicht so sehr eine Folge der Inhomogenität des Patientenkollektivs, sondern eine Folge der unterschiedlichen Wirkung von Glukose, Xylit und Fruktose auf die Konzentration der freien Fettsäuren und des Insulins:

Bei reiner Glukoseinfusion läuft der Abfall der FFA dem Anstieg von Glukose und Insulin parallel.

Bei Xylitinfusion ist der FFA-Abfall rascher und länger anhaltend, wobei der Insulinanstieg stark verzögert ist.

Bei Fruktoseinfusion ist der FFA-Abfall verzögert und deutlich abgeschwächt (133).

FÖRSTER (137) beobachtete, daß Xylit und Fruktose einen Abfall von FFA bewirkten, ohne daß ein Anstieg der Insulinkonzentration zu sehen war, während bei der Glukoseinfusion der Abfall von FFA ein Beweis für die biologische Wirksamkeit des sezernierten Insulins ist.

Die mangelnde Korrelation Insulin-Glukose ist auf die Sekretionsdynamik des Pankreas bei längerdauernden Infusionen und auf die unterschiedlichen, einander nicht proportionalen Spiegel im peripheren Venenblut, Pankreasarterienblut und -venenblut, wie in der Einführung dargelegt, zurückzuführen.

Die fehlende Korrelation STH-Insulin und STH-Glukose ist ein Hinweis dafür, daß STH eine nur untergeordnete Rolle in der Blutglukose-homöiostase unserer Patienten spielt: wie schon in der Einleitung aufgeführt, sind STH-Anstiege allein schon bei NaCl-infusionen beobachtet worden, ebenso auch bei Hyperglykämie und auch STH-Spitzen ohne Veränderungen der Glukosekonzentration wurden beschrieben.

Der fehlende statistische Beweis eines STH-Abfalls während der Mischinfusion (Gruppe I) und eines STH-Anstieges nach Infusionsende - wie es physiologischerweise der Fall ist - bzw. der fehlende statistische Beweis eines STH-Anstieges - wie es von anderen Autoren intraoperativ bei Fruktoseinfusionen gefunden wurde - , zeigt die weitgehende Unabhängigkeit der STH-Konzentration von der Glukosekonzentration bei unseren Patienten.

Im Stress-Stoffwechsel spielt STH also wahrscheinlich keine große Rolle in der Blutglukosehomöostase.

In Zukunft wird man das Augenmerk auf andere Hormone richten müssen. Vielleicht spielt Glukagon allein oder zusammen mit Katecholaminen und Corticosteroiden diese Rolle.

3.4. Fruktose

Die Einstellung eines konstanten Fruktosespiegels (steady state) zeigt, daß die Grenze der Umsatz- bzw. Ausscheidungskapazität nicht überschritten wurde.

Dies steht im Einklang mit BÄSSLER (99), der die maximale Umsatzkapazität von Fruktose mit 1,5 g/kg/h angibt.

Die Fruktosespiegel unserer Gruppe II waren trotz der gleichen Dosierung von 0,5 g/kg/h niedriger (28,2 mg%) als bei SCHULTIS (128):

Bei einer Zufuhr von 0,5 g/kg/h über 6 Stunden fand er bei Gesunden einen Fruktosespiegel von 40-60 mg% und postoperativ einen statistisch nicht größeren Fruktosespiegel von 70 mg%.

Eine Erklärung dafür konnte nicht gegeben werden.

Es besteht statistisch gesehen kein Unterschied im Anstieg der Fruktosekonzentration zwischen der Gruppe I und II, da bei beiden Gruppen gleichviel Fruktose appliziert wurde.

Dieses gleiche Verhalten der Fruktosespiegel bei beiden Infusionen ist ein Hinweis für den ungestörten hepatischen Umsatz der Fruktose in der Leber.

In der posttraumatischen bzw. postoperativen Phase besteht eine Glukoseverwertungsstörung, in der Fruktose das am besten verwertete Kohlenhydrat ist:

HASLBECK (138) fand nach Glukoseapplikation die höchste Blutglukosekonzentration, nach Xylitinfusionen die geringste und nach Fruktoseinfusion eine mittlere Blutglukosekonzentration.

Von Fruktose werden aber nach SCHULTIS ET AL (130) maximal nur 10% ausgeschieden; dagegen betragen die renalen Glukoseverluste bis zu 39% und die Xylitverluste im Urin bis zu 28% der infundierten Menge (Zufuhr: 0,48 g/kg/h über 6 Std.) bei Patienten am 1. Tag, 2. und 3. Tag postoperativ.

Bei alleiniger Xylitinfusion (Zufuhr: 1,5 g/kg/h über 60 Min.) war zwar der Blutglukoseanstieg geringer als bei Fruktoseinfusion, der renale Verlust war aber so groß, daß die Verwertung bei der Fruktoseinfusion günstiger war (130).

Wenn ich auch die renalen Verluste an Fruktose, Xylit und Glukose nicht gemessen habe und somit keine quantitative Aussage über die Verwertung der beiden Infusionen machen kann, zeigt sich aber doch auch bei unseren Untersuchungen - wenn auch die Gesamtdosierung bei Gruppe I und II unterschiedlich war - eine bessere Verwertung der Glukose insofern, als die reaktiven Blutglukosekonzentrationen bei der Gruppe II kleiner waren, als bei der Gruppe I, ohne daß, statistisch gesehen ein Unterschied in der Höhe des erreichten Insulinspiegels, im Abfall der FFA-Konzentration oder im Verhalten des STH-Spiegels zu sehen gewesen wäre.

Daß während der Fruktoseinfusion (Gruppe II) ein geringerer Blutglukoseanstieg erreicht wurde als während der Mischinfusion (Gruppe I), ist besonders schön zu sehen bei den Patienten, die beide Infusionsarten erhielten (Patient 4, 5 und 6 der Gruppe I bzw. Patient 4, 2 und 1 der Gruppe II).

Der geringere Blutglukoseanstieg während der Fruktoseinfusion ist nicht nur darauf zurückzuführen, daß unterschiedliche Gesamtdosierungen bei beiden Gruppen verwendet wurden, sondern wohl auch darauf, daß die über den Glykogenumweg aus Fruktose gebildete Glukose nur verzögert an die Peripherie abgegeben wird und daß der durch Glukoneogenese in der Leber entstehende Anteil an der Blutglukosekonzentration geringer ist.

Bei der Blutglukosekonzentration der Mischinfusion dagegen wurde infolge des gestörten peripheren und hepatischen Glukoseumsatzes auch die exogen applizierte Glukose mitgemessen.

Für eine übermäßig gesteigerte Insulinwirkung als Grund für die niedrigeren Glukosespiegel bei der Fruktoseinfusion liegt kein Anhalt vor, da der Abfall der FFA- und der Anstieg der Insulinkonzentration bei beiden Infusionen gleich stark ausgeprägt sind.

Im Gegensatz zur Mischinfusion mit Glukoseanteil (Gruppe I) konnte somit durch alleinige Zufuhr von Fruktose (Gruppe II) eine Hyperglykämie vermieden werden, bei gleich starker Mobilisation von Insulin - wobei aber die unterschiedlichen Gesamtdosierung bei Gruppe I und II mit in Betracht gezogen werden muß.

3.5. Mischinfusion mit Glukosanteil, Fruktose-
infusion, Mischinfusion ohne Glukoseanteil

Anhand der vorhergehenden Ausführungen liegt es somit nahe, in der posttraumatischen bzw. postoperativen Phase, in der die Glukosetoleranz durch verminderte periphere Glukoseverwertung und durch gesteigerte Glukoseneubildung gestört ist, auf die exogen in Form einer Infusion zugeführte Glukose zu verzichten und sich auf die Glukoseaustauschstoffe Fruktose, Sorbit und Xylit zu beschränken.

Es gibt berechtigte Überlegungen Fruktose nicht allein zu infundieren, sondern eine Mischung aus Fruktose und Xylit.

Zum einen wegen der "Empfehlungen der Deutschen Arzneimittelkommission für Dosierungsgrenzen der Zuckeraustauschstoffe", die im Bereich der Infusionstherapie allgemein als Vorschriften ausgelegt werden, die man aus juristischen Erwägungen einhalten sollte;

sie empfiehlt (nach BÄSSLER/ 99) 0,25 g/kg/h und insgesamt 1,5 g/kg/die pro Zuckeraustauschstoff bei Erwachsenen.

Verwendet man Kohlenhydratkombinationslösungen, kann man sehr viel mehr applizieren als bei Zufuhr eines einzigen Kohlenhydrats (BERG/ 163).

Man darf also addieren und kommt somit leicht auf 0,5 g Gesamtkohlenhydrat/kg/h, ohne daß sich dabei irgendwelche Nebeneffekte der Einzelkomponenten addieren.

Leider macht die Kommission bis jetzt noch keinen Unterschied zwischen Fruktose und Xylit, obwohl Fruktose wesentlich schneller und besser als Xylit verwertet wird, sodaß Fruktose bestimmt höher als 0,25 g/kg/h dosiert werden kann, wenn Xylit in dieser Dosierung unbedenklich erscheint.

Andere Überlegungen für die gemeinsame Verwendung von Fruktose und Xylit sind:

geringe renale Ausscheidung durch niedrige Dosierung ihrer Bestandteile, dadurch geringe kalorische Verluste, sicherere Bilanzierung und Verhinderung von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Hohe Kalorienspende trotz niedriger Dosierung der Bestandteile; damit Verhinderung der dosisabhängigen Nebenwirkungen der Zuckeraustauschstoffe wie Serumharnsäureanstieg, Serumbilirubinanstieg, Oxalatausfällung in den Nierentubuli, Lactatanstieg und Bicarbonatabfall durch niedrige Dosierung ihrer Bestandteile.

Einschleusung der Bestandteile Fruktose und Xylit unabhängig voneinander auf verschiedenen Wegen in den Stoffwechsel; dadurch wird die Überbeanspruchung nur eines Stoffwechselweges verhindert und die Vorteile, die andere Stoffwechselwege bieten ausgenützt.

Durch ungestörten hepatischen Umsatz der Zuckeraustauschstoffe kommt es zu einer Verminderung der Glukoneogenese, womit die katabole Situation verbessert wird.

Weiter kommt es dadurch zu einem Abfall der FFA und somit zu einer Steigerung der Insulinempfindlichkeit mit Verbesserung der Glukosetoleranz.

Die Versorgung glukosebedürftiger Gewebe mit Glukose wird durch die Leber gewährleistet, da aus den nicht-Glukose-Kohlenhydraten zu 40 bis 70% Glukose entsteht, die zum größten Teil als Glykogen gespeichert und langsam ohne wesentlichen Blutzuckeranstieg an das Blut abgegeben wird (161).

Diese Beschränkung auf die Zuckeraustauschstoffe unter Verzicht auf Glukose hat sich allerdings mit dieser Arbeit bis jetzt nur für den Infusionszeitraum von 150 Min. als günstig erwiesen. Dabei war der Insulinspiegel noch im Ansteigen begriffen d.h. ein steady state der Insulinkonzentration wurde in keinem Fall erreicht. Es ist aber nicht auszuschließen, daß er bei noch längerer Dauer der Fruktoseinfusion noch eingetreten wäre, da auch bei über längere Zeit zugeführter Glukose in der Literatur steady states von Glukose und Insulin angegeben werden (155,153). Es existieren allerdings auch anders lautende Ergebnisse, wobei kein steady state des Insulinspiegels eintrat (123,153,154).

Erst wenn bei längerdauernder kontinuierlicher Infusion mit Zuckeraustauschstoffen der Insulinspiegel nicht abfällt (ein Abfall würde Erschöpfung des Inselorgans bedeuten), sondern, wie der Glukosepiegel, einen steady state erreicht, kann behauptet werden, daß die protrahiert aus dem Leberglykogen freigesetzte "endogene" Glukose (aus Xylit, Fruktose und Sorbit entstanden) günstiger auf die Stimulation der Insulinsekretion und -synthese einwirkt als die "exogen" in Form einer Infusion zugeführte Glukose.

Unter Umständen - falls vergleichbare Dosierungen ein ähnliches Ergebnis bringen - könnte somit in der posttraumatischen bzw. postoperativen Phase in Erwägung gezogen werden, ob es nicht günstiger ist, energiespendende Kohlenhydratinfusionen ohne Glukoseanteil zu verwenden, d.h. nur die sogenannten Zuckeraustauschstoffe Xylit und bevorzugt Fruktose bzw. aus fertigungstechnischen Gründen Sorbit zu verwenden.

4. SCHLUßFOLGERUNG

Die Höhe des STH-Spiegels zeigt, daß sich die Patienten in einer Stress-Situation befanden, die konsekutiv eine Glukoseverwertungsstörung zur Folge hatte.

In unserem inhomogenen Patientengut bestand eine unterschiedlich starke Glukoseverwertungsstörung, die bei hohem Insulinspiegel meist auf die antagonistische Wirkung eines erhöhten FFA- und STH-Spiegels zurückzuführen war.

Bei niedrigem Insulinspiegel kann man mangels weiterer Parameter keine Aussage über dessen Ursache machen, insbesondere ob dies auf die Wirkung eines erhöhten Katecholaminspiegels zurückzuführen ist.

Es konnte festgestellt werden, daß bei der Fruktoseinfusion die Glukosekonzentration im Blut niedriger war, als bei der Mischinfusion - bei gleichem Verhalten der Insulinspiegel - wobei aber die unterschiedliche Gesamtdosierung der beiden Gruppen mit in Betracht gezogen werden muß.

Der Insulinspiegel war bei Infusionsende noch im Ansteigen begriffen, hatte also noch keinen steady state erreicht, bzw. war nicht abgefallen, sodaß von einer Erschöpfung des Inselorgans keine Rede sein kann.

Wenn man keine Hyperglykämie haben will, ist somit eine Fruktoseinfusion einer Mischinfusion, die Glukose enthält, vorzuziehen.

Wenn es auch in der Literatur heißt, daß nur Glukose stimulierend auf die Insulinsekretion und Insulinsynthese wirkt, darf man doch nicht vergessen, daß 40 bis 70% der Zuckeraustauschstoffe in Glukose umgewandelt werden, sodaß auch die nicht-Glukose-Kohlenhydrate auf diesem Umweg die Insulinsynthese stimulieren können.

Zukünftige Untersuchungen werden über einen längern Zeitraum - möglichst konstant über 24 Stunden - stattfinden müssen, da der weitere Verlauf des Insulinspiegels dabei noch unklar ist.

Vom Verhalten des Insulinspiegels (steady state oder Abfall = Erschöpfung des Inselorgans) wird es dann abhängen, ob die Glukose den Anspruch einer "Conditio sine qua non" bei konstanten Kohlenhydratinfusionen wird aufrecht erhalten können, oder ob es nicht ausreicht oder sogar günstiger ist, auf die Glukose zu verzichten und eine Mischung aus Xylit und Fruktose - aus fertigungstechnischen Gründen Sorbit statt Fruktose - zu verwenden.

Bei Verwendung verschiedener Zuckeraustauschstoffe und konstanter Zufuhr über 24 Stunden könnte die Menge Zuckeraustauschstoff /kg/h so sehr herabgesetzt werden, daß die dosisabhängigen Nebenwirkungen nicht mehr ins Gewicht fallen.

Die für das Gehirn und andere Gewebe notwendige Glukose wird von der Leber bereit gestellt, da aus den nicht-Glukose-Kohlenhydraten bis zu 70% Glukose entsteht, die zum größten Teil als Glykogen gespeichert und langsam ohne wesentlichen Blutzuckeranstieg an das Blut abgegeben wird.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde das Verhalten der Parameter Insulin, STH und Freie Fettsäuren bei 2 Infusionsgruppen untersucht.

Gruppe I: Mischinfusion: Zufuhr: 0,5 g Fruktose/kg/h + 0,25g Xylit/kg/h + 0,25 g Glukose/kg/h über 150 Min.

Gruppe II: Fruktoseinfusion: Zufuhr: 0,5 g Fruktose/kg/h über 150 Min.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 300 Min.

14 Tests wurden ausgeführt bei 11 Personen.

Alle waren sediert, relaxiert und wurden kontrolliert über ein Tracheostoma beatmet.

2 von ihnen waren an Tetanus erkrankt, die übrigen waren schwer traumatisiert.

In dieser Stress-Situation besteht eine Glukoseverwertungsstörung, deren Zeichen auch bei unseren Patienten zu sehen waren.

Es sollte die Frage geklärt werden, ob sich die gemessenen Parameter bei den beiden Infusionen unterschiedlich verhalten im Hinblick darauf, welche Bedeutung der für die Stimulation der Insulinsekretion und -synthese -wie es heißt- unbedingt notwendige Glukoseanteil einer Kohlendhydratlösung in der Stress-Situation der posttraumatischen Phase besitzt.

Die Ergebnisse zeigten, daß die Glukosespiegel bei der Gruppe I (=Mischinfusion) höher waren als bei der Gruppe II (=Fruktoseinfusion) -- bei gleichem Verhalten der Insulinspiegel.

Wenn man keine Hyperglykämie haben will, ist somit eine Fruktoseinfusion einer Mischinfusion mit Glukoseanteil vorzuziehen.

Unter Umständen - falls vergleichbare Dosierungen ein ähnliches Ergebnis bringen - könnte somit in der posttraumatischen bzw. postoperativen Phase, in der die Glukosetoleranz durch verminderte periphere Glukoseverwertung und durch gesteigerte Glukoseneubildung gestört ist, in Erwägung gezogen werden, ob es nicht günstiger ist, energiespendende Kohlenhydratinfusionen ohne Glukoseanteil zu verwenden, d.h. eine Mischung aus Xylit und bevorzugt Fruktose, bzw. aus fertigungstechnischen Gründen Sorbit zu verwenden.

6. LITERATURVERZEICHNIS:

1. SCHULTIS, K.
Xylit als Glukose austauschstoff bei der
gestörten Glukoseassimilation im Post-
aggressions-Syndrom.
Eine Übersicht über tierexperimentelle und
klinische Studien.
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft,
Supplementum 11, Darmstadt (1971), 87-97
2. GESER, C.A.
Klinische Anwendung von Xylit
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft,
Supplementum 11, Darmstadt (1971), 32-38
3. DAVIDSON ET AL
The Blood Glucose Curve in Head Injuries
In: Bull. Hopkins Hosp. 37
(1925), 217
4. ALLISON, S.P., TOMLIN, P.J., CHAMBERLAIN, M.J.
Some Effects of Anaesthesia and Surgery on
Carbohydrate Metabolism
Brit.J.Anaesth., 41, (1969), 588-592
5. ROSS, H., WELBORN, T.A., JOHNSTON, I.D.A.,
WRIGHT, A.D.
Effect of Abdominal Operation on Glucose
Tolerance and Serum Levels of Insulin,
Growth Hormone and Hydrocortisone
The Lancet 2,1 (1966), 563-566
6. SCHULTIS, K., GESER, C.A.
Klinische Untersuchungen über die Anwendung
von Kohlenhydraten bei Stresszuständen.
In: Symposion über akute Elementargefährdung
und Wiederbelebung, Mainz, 13. und 14.10.1967

7. KING, R., KNOWLES, H.C., McLAURIN, R.L.
LEWIS, H.P.
Glucose Tolerance and Plasma Insulin in
Cranial Trauma
Ann. of Surgery, 173 (1971), 337-343
8. ALLISON, S.P., HINTON, P., CHAMBERLAIN, M.P.
Intravenous Glucose-Tolerance, Insulin, and
Free-Fatty-Acid Levels in Burned Patients
The Lancet, 2 (1968), 1113-1116
9. CERCHIO, G.M., MOSS, G.S., POPOVICH, P.A.,
BUTLER, E., SIEGEL, D.C.
Serum Insulin and Growth Hormone Response to
Hemorrhagic Shock
Endocrinology, 88 (1971), 138-143
10. DYKES, J.K., SAXTON, C., TAYLOR, S.H.
Insulin Secretion in Cardiogenic Shock
Brit. Med.J., 2 (1969), 490
11. LEBOVITZ, H.E., SCHULTZ, K.T., MATTHEWS, M.E.
Acute Metabolic Response to Myocardial Infarction
Circulation, 39 (1969), 171-181
12. ALLISON, S.P., PROWSE, K., CHAMBERLAIN, M.J.
Failure of Insulin Response to Glucose Load
During Operation and after Myocardial Infarction
The Lancet, 1 (1967), 478-481
13. AKAMATSU, T., OHBA, M., NARAHARA, N.,
KODAIRA, S., MARUTA, M., MIMURA, M., UEKUSA, M.
Comparison of the Effects of Different
Carbohydrate Administration on Plasma.
Free Amino Acids in Relation to Blood Glucose
and Plasma Insulin Responses in Abdominal
Surgery
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft,
Supplementum 11, Darmstadt (1971), 58-70

14. MISBIN, J.R., EDGAR, O.J., LOCKWOOD, D.H.
Influence of Adrenergic Receptor Stimulation
on Glucose Metabolism During Starvation in Man:
Effects on Circulating Levels of Insulin,
Growth Hormone and Free Fatty Acids
Metabolism, 20,6 (1971), 544-554

15. GAGLIARDINO, J.J., HERNANDEZ, R.E.
Circadian variation of the serum glucose
and immunoreactive insulin levels
Endocrinology 88,6 (1972), 1528-1534

16. BJÖRNTORP, P., BERCHTOLD, P., TIBBLIN, G.
Insulin Secretion in Relation to Adipose
Tissue in Men
Diabetes, 20 (1971), 65-70

17. KALKHOFF, R.K., KIM, H.J., CERLETTY, J.
Metabolic effects of weight loss in obese
subjects. Changes in plasma substrate levels,
insulin and GHG responses
Diabetes 20 (1971), 83-91

18. ADLUNG, P.
Über die Altersabhängigkeit der Kohlenhydrat-
toleranz und Insulinsekretion
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 726-730

19. NIESCHLAG, E.
Insulin, Glukose und FFA während und nach
akuter Hepatitis
Klin. Wschr., 48 (1970), 381-384

20. BÜHLMANN, A.A., FROESCH, E.R.
Pathophysiologie
Springerverlag, Berlin-Heidelberg, New York (1972)

21. DOLE, V.P., MEINERTZ, H.
Microdetermination of long chain fatty
acids in plasma and tissue
J. biol. Chem. 235, (1960), 2595-2599

22. GENUTH, S., LEBOWITZ, E.
Stimulation of Insulin Release by Corticotropin
Endocrinology, 76 (1965), 1093-1099

23. LOVE, T.A., SUSSMAN, K.E., TIMMER, R.F.
The Effect of Adrenocorticotrophic Hormone
on Plasma
Insulin and Blood Glucose in the Adrenalectomized
Rat
Metabolism, 14 (1965), 632-638

24. PERLEY, M., KIPNIS, D.M.
Effect of Glucocorticoids on Plasma Insulin
New Engl. J. of Medicine 247,2 (1966), 1237-1241

25. PORTE, D., Jr. WILLIAMS, R.H.
Inhibition of Insulin Release by Norepinephrine
in Man
Science, 152 (1966), 1248-1250

26. PORTE, D.
A Receptor Mechanism for the Inhibition of
Insulin Release by Epinephrine in Man
J. of clin. Invest., 46,1 (1967), 86-94

27. PORTE, D., GRABER, A.L., KUZUYA, T.,
WILLIAMS, R.H.
The Effect of Epinephrine on Immunoreactive
Insulin Levels in Man
J. of clin. Invest., 45,2 (1966), 228-236

28. BECKER, D.J., PIMSTONE, B.L., HANSEN, J.D.L.,
HENDRICKS, S.
Insulin Secretion in Protein-Caloric Malnutrition
Diabetes, 20,8 (1971), 542-551

29. HOLZMANN, H., MORSCHES, B., WENZEL, D.,
OERTEL, G.W., KRAPP, R.
Hyperinsulinismus und eingeschränkte Glukose-
toleranz bei Psoriasis
Arch. Derm. Forsch, 245 (1972), 95-109

30. HIATT, N., DAVIDSON, M.B., BONORRIS, G.
The Effect of Potassium Chloride Infusion on
Insulin Secretion in Vivo
Horm. Metabol. Res., 4 (1972), 64-68

31. SAGLID, U., ANDERSEN, V., ANDREASEN, P.B.
Glucose Tolerance and Insulin Responsiveness
in Experimental Potassium Depletion
Act. Med. Scand., 169 (1961), 243-251

32. CONN, J.W.
Hypertension, The Potassium Ion and Impaired
Carbohydrate Tolerance
New. Engl. J. of Medicine, 273,2 (1965), 1135-1143

33. SPERGEL, G., BLEICHER, S.J., GOLDBERG, M.,
ADESMAN, J., GOLDNER, M.C.
The Effect of Potassium on the Impaired Glucose
Tolerance in Chronic Uremia
Metabolism, 16,7 (1967), 580-585

34. ANDERSON, J.
Improvement in glucose Tolerance of Fasting
Obese Patients given Oral Potassium
Americ. J. clin. Nutrition, 12 (1969), 1589-1591

35. SAGLID, U.
Hypoglycemia Induced by Potassium Administration During Attacks of Periodic Paralysis
Act. Med. Scand, 173,3 (1963), 329-332
36. KRÜCK, F.
Stressbedingte humorale Reaktionen
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes (1967), 3-28
37. LLAURADO, J.G.
Increased Excretion of Aldosterone Immediately After Operation
The Lancet, 268,2 , (1955), 1295-1298
38. SINGER, B., STACK-DUNNE, M.P.
The Secretion of Aldosterone and Corticosterone by the rat adrenal
J. Endocr., 12 (1955), 130-133
39. JOHNSTONE, J.D.A.
Endocrine aspects of the metabolic response to surgery
Ann. Roy.Coll. Surg.Engl. 48 (1971), 75
40. VANDER, A.J.
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs
Amer. J. of Physiol., 209,1 (1965), 659-662
41. SCORNIC, O.A., PALADINI, A.C.
Angiotensin blood levels in hemorrhagic hypotension and other related conditions
Americ.J. of Physiol., 206 (1964), 553-556
42. v.EULER, U.S.
Quantitation of stress by catecholamines
Clinic. Pharmac. and Therap., 5 (1964), 398-404

43. FRANKENHAEUSER, M., PATKAI, P.
Interindividual differences in catecholamine
excretion during stress
Scand.J.Psychol., 6 (1965), 117-123
44. HEDGE, G.A., YATES, M.B., MARCUS, R.,
YATES, F.E.
Site of Action of Vasopressin in Causing
Corticotropin Release
Endocr., 79 (1966), 328-340
45. McCANN, S.M., ANTUNES-RODRIGUES, J., NALLAR, R.,
VALTIN, H.
Pituitary- Adrenal Function in the Absence of
Vasopressin
Endocr., 79 (1966), 1058-1064
46. WEIS, K.H.
Einfluß der Narkose auf den postoperativen
Verlauf
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt-
und Wasserhaushaltes (1967), 29-42
47. EULER, U.S., von, JELLNER-BJÖRKMAN, S., ORWEM, J.
Diurnal variations in the excretion of free
and conjugated noradrenaline and adrenaline
in urine from healthy subjects.
Acta Physiol. Scand. Suppl 118 (1955), 10-12
48. PORTE, D. Jr.
Sympathetic regulation of insulin secretion. Its
relation to diabetes mellitus
Arch. of Intern. Med. (chicago) 123 (1969), 252-260
49. SCHEVING, L.E., PAULY, J.E.
Effect of Light on corticosterone levels in
Plasma of rats
Amer.J.Physiol., 210,2 (1966), 1112-1117

50. CAMPBELL, J., RASTOGI, K.S.
Growth hormone-induced diabetes and high levels
of serum insulin in dogs
Diabetes 15 (1966), 30-43
51. BAJAJ, J.S., BANSAL, D.D., GUPTA, S.K.
Synalbumin insulin antagonism in northern India
Acta diabetol. Lat. 8,2 (1971), 288-294
52. STOECKEL, H., KORPASSY, A.
Das Verhalten der Aldosteronexcretion und
Hydrocortisonsekretion bei prolongiertem
Stress und Langzeitbeatmung
Z.prakt.Anaesth.Wiederbeleb. 7 (1972), 28-37.
53. SCHULTIS, K., GESER, C.A.
Klinische Untersuchungen über die Anwendung
von Kohlendhydraten bei Stresszuständen
In: LANG, K., FREY, R., HALMAGYI, M., Kohlen-
hydrate in der dringlichen Infusionstherapie
(1968), S. 30
54. SCHULTIS, K., DIEDRICHSON, W., HAHN, O.
Xylit in der Stoffwechselführung bei Stress-
zuständen
Med. und Ernähr. 11 (1970), 59-63
55. RHOADS, J.E., HOWARD, J.M., JANETTA, P.J.
The chemistry of trauma
C.C. Thomas Publisher Springfield Ill. USA (1963)
56. HALMAGYI, M.
Infusionstherapie
In: FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.,
Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung
(1971), S. 892

57. SCHULTIS, K., GESER, C.A.
In: Fortschritte der parenteralen Ernährung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970), S. 179
58. ESTEP, H.L., ISLAND, D.P., NEY, R.L.,
LIDDLE, G.W.
Pituitary-Adrenal Dynamics During Surgical Stress
J. clin. Endocr. 23,1 (1963), 419-425
59. MEADE, R.C., KLITGAARD, H.M.
A simplified method for immunoassay of human
serum insulin
J.nucl.Med. 3 (1962), 607-611
60. CHARTERS, A.C., ODELL, W.D., THOMPSON, J.C.
Anterior pituitary Function during surgical
stress and Convalescence, Radioimmunoassay
Measurement of blood TSH, LH, FSH and Growth
Hormone
J.clin.Endocr. 29,1 (1969), 63-71
61. CAROLL, K.F., NESTEL, P.J.
Diurnal variation in glucosetolerance and in
Insulin secretion in man
Diabetes 22 (1973), 333-348
62. HAVEL, R.J.
The autonomic nervous system and intermediary KH
and fat metabolism
Anästhes. 29 (1968), 702-713
63. BERTRAM, F., OTTO, H.
Die Zuckerkrankheit 5. Aufl.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.15 ff.

64. BAGDADE, J.D., BIERMANN, E.L., PORTE, D.
The significance of basal insulin levels in
the evaluation of the insulin response to
glucose in diabetic and nondiabetic subjects.
J.clin.Invest. 46,10 (1967), 1549-1557
65. SCRIBA, P.C., SCHWARZ, K., HOFMANN, G.G.
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung
des latenten Diabetes mellitus
Diabetologia, 4 (1968), 753-763
66. FINSTERER, K., MANZ, R., PRÖLS, G., VÄTH, U.,
MEHNERT, H., BEER, R.
Veränderungen des Glukosestoffwechsels bei
schwerem Tetanus
Z.Prakt.Anaesth. Wiederbeleb. 6 (1971), 1-7
67. SESTOFT, L., REHFELD, J.F.
Insulin and glucose metabolism in liver
cirrhosis and in liver failure
Scand. J. Gastroenter. Suppl. 7 (1970), 133 -
68. SCHATZ, H., PAUMGARTNER, G., BRUNNER, H.,
HÖFER, R., GRABNER, G.
Seruminsulin und Wachstumshormon während
Glukosebelastung bei Leberzirrhose
Wiener Z. für Inn. Medizin, 52 (1971), 41-46
69. KREMER, G.J., NIESCHLAG, E., MUSSGUG, U.
Über den Einfluß der akuten Hepatitis auf
Glukosetoleranz, freie Fettsäuren und Insulin
im Plasma
Kongreß für Inn. Medizin, (1970), 387-390
70. HEUCKENKAMP, P.U., MAIER, K., ZÖLLNER, K.E.
Plasmaglukose- und insulinspiegel unter mehr-
stündiger Glukoseinfusion bei Stoffwechselge-
sunden und Patienten mit asymptomatischen
Diabetes.
Kongreß für Inn. Medizin (1970), 384-387

71. FÖRSTER, H.
Insulinsekretion nach Kohlenhydraten
Z. für Ern. wiss. Suppl. 11 (1971), 49-57
72. PFEIFFER, E.
Die Insulinsekretion, Stimulierung und Hemmung
Kongreß für Inn. Medizin (1970), 32-49
73. KIPNIS, D.M.
Nutrient Regulation of Insulin Secretion in
Human Subjects
Diabetes 21, Suppl. 2, (1972), 606-616
74. AIKEN, J.M., DUNNIGAN, M.G.
Insulin and Corticoid Response to Intravenous
Fructose in Relation to Glucose tolerance
Brit.med. J., 3 (1969), 276-277
75. HIRATA, Y., FUJISAWA, M., SATO, H., ASANO, T.,
KATSUKI, S.
Effects of Intravenous Injection of Xylitol on
Blood Sugar, Blood Pyruvic Acid and Plasma Insulin
Levels in the Dog.
Z. ges.exp.Med., 145 (1968), 111-119
76. KUZUYA, T., KANAZAWA, Y., KOSAKA, K.
Stimulation of Insulin Secretion by Xylitol in
Dogs
Endocr. 84 (1969), 200-207
77. WILSON, R.B., MARTIN, J.
Plasma insulin concentrations in dogs and
monkeys after xylitol, glucose or tolbutamide
infusions
Diabetes, 19 (1970), 17-22
78. RUBENSTEIN, A.H., SPITZ, I., BERSOHN, I.
Hormonal effects of Xylitol in Man
Z. für Ernähr.wiss., Suppl. 11 (1971), 44-48

79. MEHNERT, H.
Zur parenteralen und oralen Applikation der
Zuckeraustauschstoffe Fruktose, Sorbit und
Xylit bei Diabetikern
Med. und Ern., 11.Jahrgang, 19), 77-81
80. PARTE, D., PUPO, A.A.
Insulin Response to Glucose: Evidence for a
Two Pool system in Man
J.of clin. Invest. 48 (1969), 2309-2319
81. FISCHER, U., HOMMEL, H., ZIEGLER, M.,
MICHAEL, R.
The Mechanism of Insulin Secretion after oral
Glucose Administration
Diabetologia 8 (1972), 104-110
82. SAMOLS, E., RYDER, J.A.
Studies on Tissue uptake of insulin in man
using a differential immunoassay for endogenous
and exogenous insulin
J.clin.Invest. 40,2 (1961), 2092-2102
83. BERGER, W., GÖSCHKE, H., MOPPERT, J.,
KÜNZLI, H.
Insulin concentrations in portal venous and
peripheral venous blood in man following
administration of Glucose, Galactose, Xylitol
and Tolbutamide
Horm. Metabol. Res., 5 (1973), 4-8
84. HOLBROOKE, S., SELTZER, E., ALLEN, W.,
HERRON, A.W., BRENNAN, M.T.
Insulin secretion in response to glycemic
stimulus:
Relation of Delayed initial release to
Carbohydrate intolerance in mild diabetes
mellitus
J.clin.Invest., 46,3 (1967), 323-335

85. BECKER, D.J., PIMSTONE, B.L., HANSEN, J.D.L.,
McHUTCHON, B., DRYSDALE, A.
Patterns of insulin response to glucose in
protein-calorie malnutrition
Amer.J.clin.Nutr., 25 (1972), 499-505
86. HANSEN, K.
The effect of intravenous glucose infusions on
the exercise induced serum growth hormone rise
in normal and juvenile diabetics
Scnad.J.clin.lab.Invest., 29 (1971), 195-207
87. GLICK, S.M.
Hypoglycemic threshold for human growth hormone
release
J.clin.Endocr., 30 (1970), 619-623
88. von WERDER, K., SCHWARZ, K.
Regulation der Sekretion von Wachstumshormon
beim Menschen
DMW 96.Jahrgang, Nr. 52/53 (1971), 2012-2018
89. LUFT, R., CERASI, E., MADISON, L.L.,
von EULER, V.S., DELLACASA, L., ROOVETE, A.
Effect of a small decrease in blood-glucose on
plasma-growth-hormone and urinary excretion of
catecholamines in man
The Lancet, 2,1 (1966), 254-256
90. KOH, C.S., KOHN, J., CATT, K.J., BURGER, H.G.
Lack of relation between plasma growth-hormone
levels and decrements in blood-sugar
The Lancet, 1,1 (1968), 13-14
91. HELGE, H.
HGH-release and venipuncture
The Lancet, 1 (1968), 13

92. ROTH, J.
Secretion of human GH: physiologic and experimental
modification
Metab., 12 (1963), 577-579
93. CHRISTENSEN
Significance of glucoseload in oral glucose
tolerance test
Blood glucose, Seruminsulin, HGH, FFA
Acta med. scand. (in Press)
94. ROTH, J., GLICK, S.M., YALOW, R.S., BERSON, S.A.
Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion
of Growth hormone
Science, 140 (1963), 987-988
95. GLICK, S.M., ROTH, J., YALOW, R.S.
The regulation of HGH secretion
Recent Progr. Horm. Res., 21 (1965), 241-283
96. GRENNWOOD, F.C., LANDON, J.
Growth hormone secretion in response to stress
in man
Nature, 2,10 (1966), 540-541
97. PARKER, D.C., ROSSMAN, L.G.
HGH-release in sleep: Nonsuppression by acute
hyperglycemia
J.clin.Endocr. Metab., 32 (1971), 65 -
98. LISCH, H.J., SAILER, S., SANDHOFER, F.,
SCHENNACH, W., BRAUNSTEINER, H.
Effekt von Insulin und Glukose auf die
Lipolyse und die Reveresterung von freien
Fettsäuren in isolierten Fettzellen des Menschen
Wiener Z., Inn. Med., 52 (1971), 15-18

99. BÄSSLER, K.H.
Probleme der Kohlenhydratanwendung in der
parenteralen Ernährung
Anästh. Wiederbeleb. Intensivbeh., 4 (1973), 1-31
100. BAUMANN, R., THYBUSCH, D., GÖDICKE, W.,
KLEINAU, E., BANSI, D.
Funktionskinetik von Insulin, Lipiden und
Cortisol nach i.v. Glukosebelastung in Früh-
stadien der essentiellen Hypertonie
Das deutsche Gesundheitswesen 12 (1971), 525-535
101. MOORHOUSE, J.A., STEINBERG, J., ROSEN, N.J.
Sex difference in serum free fatty acid levels
in diabetic subjects
J.clin.Endocr. Metabol. 23 (1963), 1080-1089
102. DITTRICH, P., GABL, F.
Blutspiegel, Ausscheidung und transtubulärer
Rücktransport von Fruktose während Dauerinfusion
Klin. W.schr. 43,2 (1965), 772-774
103. HAMMERL, H., KRÄNZL, CH., NEBOSIS, G.,
PICHLER, O., STUDLAR, M.
Therapeutische Aspekte der Stoffwechselwirkungen
von Xylit
Wien.Z.Inn. Med. 5 (1971), 70-74
104. SCHULTIS, K.
Postoperative Beeinflussung des Kohlenhydrat-,
Stickstoff-, Fett- und Elektrolythaushaltes
unter dem parenteral applizierbaren Aldosteron-
antagonisten
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und
Wasserhaushaltes (1967), Schattauer Verlag, 103-120

105. GORDON, R.S., CHERKES, A.
Unesterified fatty acid in human blood plasma
J.clin.Invest. 35,1 (1956), 206-112
106. RIZACK, M.A.
An epinephrine-sensitive lipolytic activity in
adipose tissue
J.biol.chem. 236 (1961), 657-662
107. HOLLENBERG, C.H., RABEN, M.S., ASTWOOD, E.B.
The lipolytic response to corticotropin
Endocr. 68 (1961), 589-598
108. STEINBERG, D., VAUGHAN, M.
Effects of hormones in lipolytic and glyceride
synthesis in adipose tissue
Fed. Proc. 21 (1962), 284
109. NIESCHLAG, E.
PCS, FFA, Insulin and Glucose in maternal
blood during delivery
Klin.W.schr. 48,2 (1970), 1066-1071
110. LEHNERT, G., MÜCKE, W., VALENTIN, H.
Untersuchungen über den Einfluß von Somato-
tropin auf den Fettstoffwechsel
Med. Welt 2 (1964), 1720-1724
111. POZZA, G., GALANSINO, G., HOFFELD, H.,
FOA, P.P.
Stimulation of insulin output by monosacch-
arides and monosaccharide derivatives
Amer.J.Physiol. 192 (1958), 497-500

112. BAUER, B.L., PIA, H.W.
Parenterale Ernährung in der Neurochirurgie
In: LANG, K., FREY, R., HALMAGYI, M.,
Infusionstherapie, (1966), Springer Verlag S. 124
113. HALMAGYI, M.
Praktische Anwendung der bilanzierten parenteralen Ernährung in der Intensivtherapie
In: LANG, K., FEKL, W., BERG, G.:
Bilanzierte Ernährung in der Therapie (1971)
Thieme Verlag, S. 188
114. HALMAGYI, M.
Infusionstherapie
In: FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O. :
Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung,
(1971) Springer Verlag, S. 892
115. ECKART, J., TEMPEL, G., KAUL, A., WITZKE, G.,
SCHÜRNBRAND, O., SCHAAF, H.
Metabolism of radioactive-labelled fat emulsions
in the postoperative and posttraumatic period
Amer.J.clin.Nutr. 26 (1973), 578-582
116. ECKART, J.
Grundlagen der parenteralen Ernährung in der
operativen Medizin
Med. Welt 23 (1972), 1831-1837
117. STEINBREITHNER, K., KUCHER, R.
Probleme der künstlichen Ernährung
In: KUCHER, R., STEINBREITHNER, K.:
Intensivstation, -pflege, -therapie,
Thieme Verlag (1972), S. 195
118. RÜGHEIMER, E.
Behandlung und Prognose des Wundstarrkrampfes
Z.prak.Anästh. Wiederbeleb. 1 (1966), 175-186

119. SCHULTIS, K., L'ALLEMAND, H.
Zur Ernährung Tetanuskranker
Anästhesist 17 (1968), 196-201
120. DUDRICK, S.J., MacFAYDEN, S.V., VAN BUREN, C.T.,
RUBERG, R.L., MAYWARD, A.T.
Parenteral hyperalimentation, Metabolic problems
and solutions
Ann.surg. 176 (1972), 259-263
121. SALL, S., BROFMAN, B., STONE, M.
Nutritional support of patients with intravenous
hyperalimentation
Amer.J.Obst. Gyn. 114 (1972), 500-506
122. GIGON, J.P.
In: GRUBER, U.F., ALLGÖWER, M.:
Infusionstherapie in der Chirurgie
Springer Verlag (1965), S. 39
123. FELBER, J.P., RENOLD, A.E., ZAHND, G.R.
The comparative metabolism of glucose, fructose,
galactose and sorbitol in normal subjects and
in disease states
Mod.Prob.Paediat. 4 (1959), 467-489
124. CORVILAIN, J., TAGNON, R.
Effects of fructose infusion on glucose uptake
and circulating insulin-like activity in normal
men
J.Physiol. 155 (1961), 337-342
125. AEBI, H.
Fructose und Proteinstoffwechsel
Mod.Prob. Paediat. 4 (1959), 503-510

126. BERGSTRÖM, J., HULTMANN, H., ROCH-NORLUND, A.E.
Lactic acid accumulation in connection with
fructose infusion
Acta med. scand. 184 (1968), 359-264
127. METZ, R., MAKO, M., STEVENS, T., FRANKLIN, J.
The metabolism of fructose in diabetes mellitus
J.lab.clin.Med. 69 (1967), 494-503
128. BICKEL, H., BÜNTE, H., COATS, D.A., MISCH, P.,
vLAUFFER, L., SCRANOVITZ, P., WOPFNER, F.
Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlen-
hydrate in der postoperativen Phase
Dtsch. med. W.schr. 98 (1973), 809-813
129. HALMAGYI, M.
Die intravenöse Substitutionstherapie mit
kalorienspendenden Substanzen bei der Behandlung
von traumatisierten Patienten in der Intensiv-
therapie
In: BEISBARTH, HORATZ, RITTMAYER:
Die Bausteine der parenteralen Ernährung
Enke, Stuttgart (1973)
130. SCHULTIS, K., BICKL, H., BEISBARTH, H.,
BRAND, O.
Ernährungsphysiologische Möglichkeiten zur
Überwindung der stressbedingten Katabolie
Infusionsth. 1 (Sonderheft 2) (1973/74), 69-78
131. ZUMTOBEL, V.
Indikationen für eine parenterale Fettgabe in
der Chirurgie
Infusionsth. 1 (1973/74), 531-535

132. ECKART, J.
Zur Verwertung von Fettemulsionen in der
parenteralen Ernährung des Menschen
Infusionsth. 1 (1973/74), 521-529
133. FÖRSTER, H., HOFFMANN, H.
Biochemische Überlegungen zur Verwendung der
Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung
Infusionsth. 1 (1973/74), 265-279
134. HARTMANN, G.
Fette in der parenteralen Ernährung
Infusionsth. 1 (1973/74), 516-518
135. MELANI, F., DITSCHUNEIT, H., BARTEL, K.M.,
FRIEDRICH, H., PFEIFFER, E.F.
Über die radioimmunologische Bestimmung von
Insulin im Blut
Klin.W.schr. 43,3 (1965), 1000-1005
136. HEUCKENHAMP, P.U., ZÖLLNER, N.
Glukose in der parenteralen Ernährung
Infusionsth. 1 (1973/74), 565-568
137. FÖRSTER, H., HASLBECK, M., MEHNERT, H.
Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der
parenteralen Ernährung
Infusionsth. 3 (1973/74), 199-213
138. HASLBECK, M.
Zur parenteralen Verabreichung von Zuckeraus-
tauschstoffen mit besonderer Berücksichtigung
des Diabetes mellitus
Infusionsth. 1 (1973/74), 569-576

139. STREMMEL, W.
Zur Pathogenese der Kohlenhydratstoffwechsel-
störung nach operativen Eingriffen
Infusionsth. 4 (1973/74), 294-304
140. GESER, C.A.
Die Verwertung von Kohlenhydraten in Stress-
Situationen
Infusionsth. 3 (1973/74), 215-219
141. STREMMEL, W.
Glukose-Fruktose: zur Anwendung der beiden
Zucker in der parenteralen Ernährung
Infusionsth. 2 (1973/74), 153-157
142. HEINZ, F., LAMPRECHT, W., KIRSCH, J.
Enzymes of fructose, metabolism in human liver
J.clin.Invest. 47,3 (1968), 1826-1832
143. STEINER, D.F.
Mechanisms of regulation of hepatic glycogen
synthesis
Nature 204 (1964), 1171-1173
144. PROZEFSKY, T., FELIG, P., SOELDNER, J.S.,
CAHILL, G.F.
Insulin blockade of amino acid release by human
forearm tissues
Trans.Ass.Amer.Physic. 81 (1968), 258-261
145. LANG, K.
Xylit; Stoffwechsel und klinische Verwendung
Klin. W.schr. 49,1 (1971), 233-245
146. KELLER, U., FROESCH, E.R.
Vergleichende Untersuchungen über den Stoff-
wechsel von Xylit, Sorbit und Fruktose beim
Menschen
Schweiz. med. W.schr. 102, 29 (1972), 1017-1022

147. CAHILL, G.F., HERRERA, M.G., MORGAN, A.P.,
SOELDNER, J.S., STEINKE, J., LEVY, P.L.,
REICHARD, G.A., KIPNIS, D.M.
Hormone -fuel interrelationships during fasting
I.clin.Invest. 43, 11 (1966), 1751-1769
148. GUEST, G.M., MACKLER, B., KNOWLES, H.C.
Effects of acidosis on insulin action and on
carbohydrate and mineral metabolism
Diabetes 1 (1952), 276-278
149. CAHILL, G.F., FELIG, P., MARLISS, E.B.
Some physiological principles of parenteral
nutrition
In: FOX and NAKAS: Body fluid replacement in the
surgical patient
Grune and Stratton New York/London, (1970), 286
150. ROBERTSON, R.P., PORTE, D.
Adrenergic modulation of basal insulin secretion
in man
Diabetes 22 (1973), 1-8
151. IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MORIMOTO, M.,
YAWATA, M.
Effect of drenergic - blocking or stimulating
agents on plasma growth hormone, immunoreactive
insulin and blood free fatty acid levels in man
J.clin.Invest. 50 (1971), 1069-1079
152. GOTTSTEIN, R.S., HELD, K.
Insulinwirkung auf den menschlichen Hirn-
metabolismus von Stoffwechselgesunden und
Diabetikern
Klin. W.schr. 45 (1967), 18-21

153. HEUCKENKAMP, P.H., MAIER, P. und KE. ZÖLLNER, N.
Plasmaglukose und -insulinspiegel unter mehr-
stündiger Glukoseinfusion bei Stoffwechselge-
sunden und Patienten mit asymptomatischem Diabetes
Verhdl. dtsch. Gs. inn. Med. 76 (1970), 384-387
154. ZÖLLNER, N., HEUCKENKAMP, P.U.
Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel
Ausscheidung und Verwertung von Glukose während
mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechsel-
gesunden und Patienten mit asymptomatischem
Diabetes
Z. ges. exp. Med. 153 (1970), 112-130
155. REAVEN, G.H., FARQUEHAR, J.W.
Steady state plasma insulin response to continous
glucose infusion in normal and diabetic subjects
Diabetes 18 (1969), 273-279
156. MOLINATTI, G.M., MASSARA, F., PANISI, E.,
SCASELLATI, G.A., STRUMIA, E., VANCHARI, L.
Radioimmunoassay of human growth hormone
J.nucl. Biol. Med. 13 (1969), 1-12
157. NIESCHLAG, E.
Bestimmung von HGH als Diagnostikum bei
chromophoben und eosinophilen Adenomen der
Hypophyse
Klin. W.schr. 49 (1971), 1138-1143
158. GROSS, JAHN, SCHÖLMEICH
Lehrbuch der Inneren Medizin
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 2. Aufl.
159. FÖRSTER, H.
In: Pannel Session:
Praxis der bilanzierten Ernährung
Infusionsth., Sonderheft 2 (1973), 87-92

160. DÖLP, R., GRABE, E., KNOCHE, E., AHNEFELD, F.W.
Stoffwechselverhalten und Verwertung parenteral
zugeführter Kohlenhydrate in der postoperativen
Phase
Infusionsth. 2 (1975), 103-110
161. FÖRSTER ET AL
Einfluß von Fruktose, Sorbit und Xylit auf die
Glykogenspeicherung
7. Kongreß der dt. Diabetes Gesellschaft,
Bad Nauheim, 4.bis 6. Mai 1972
162. LANG, K.
Ernährungsphysiologische Grundlagen
In: Parenterale- und Sondenernährung
Wissenschaftl., Veröff. Dtsch. Ges. Ernährung
Bd. 11, Steinkopffverlag, Darmstadt 1963, S. 1-8

7. ABKÜRZUNGEN

ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	=	Antidiuretisches Hormon
AMP	=	Adenosinmonophosphat
ATP	=	Adenotriphosphat
CRF	=	Corticotropinreleasingfaktor
DHEA	=	Dehydroepiandrosteron
FFA	=	Freie Fettsäuren
g	=	Gramm
h	=	Stunde
hh	=	Stunden
i.V.-GTT	=	intravenöser Glukosetoleranztest
kg	=	Kilogramm
KG	=	Körpergewicht
Min.	=	Minuten
mEq/l	=	Milli Äquivalent pro Liter
μ U/ml	=	Mikrounits pro Milliliter
NADPH ₂	=	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat in seiner reduzierten Form
ng/ml	=	Nanogramm pro Milliliter
NNR	=	Nebennierenrinde
STH	=	Somatotropes Hormon = Wachstumshormon

LEBENS LAUF

Am 27.02.1948 wurde ich in Konstanz als Sohn des Dipl. Vers.-Math. Dr.rer.nat. Johannes Heyne und seiner Ehefrau Helena Heyne geb. Chrzanowski geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Wiesbaden.

In Konstanz besuchte ich das humanistische Gymnasium, wo ich im Juli 1967 das Abitur ablegte.

Anschließend leistete ich 13 Monate Wehrdienst ab und begann im Wintersemester 1968/69 in Mainz mit dem Studium der Humanmedizin, wo ich am 12. Juni 1974 auch das medizinische Staatsexamen ablegte.

Am 1. Juli 1975 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

